UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1961 N° 195

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INFLUENCE DE QUELQUES TRANQUILLISANTS SUR LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE

THÈSE

pour le DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ

Mention Pharmacie

présentée et soutenue publiquement en Mai 1961

par

JEAN COSTES

PHARMACIEN

DIPLÔMÉ DE SÉROLOGIE - HYDROLOGIE

MICROBIOLOGIE - TOXICOLOGIE

EX-ASSISTANT A LA FACULTÉ

MEMBRES DU JURY

MM. DELAS — *Président.*

BOURBON

ROUX — *Assesseurs*

DOUSTE-BLAZY — *Assesseurs*

PITET — *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

27 rue Sainte-Ursule, 27

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0081

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACI

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
ASSESSEUR. . . . . M DELAS
Doyens Honoraires. . . . . MM. GORSE
CALVET
LEFEBVRE
BRUSTIER

Professeurs honoraires. . . . MM. VALLOIS
CLERMONT
DUCUING
RIBAUT
NANTA
TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale.	MM.	MERIEL	Accouchement et obstétricie sociale.	MM.	PONTONNIER
Clinique Médicale.		GADRAT	Anatomie.		LAZORTHES
Clinique chirurgicale et gynécologique.		FABRE (P.)	Anatomie appliquée.		POULHES
Clinique chirurgicale et du Cancer.		GRIMOUD	Anatomie pathologique. . . .		FABRE (J.)
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.		VIRENQUE	Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.		ANDRIEU
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . .		BAZEX	Chimie biologique.		VALDIGUIE
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		MOREL	Electro-Radiologie.		MARQUES
Clinique des maladies des voies urinaires.		LHEZ	Embryologie.		BROUSSY
Clinique médicale infantile et Puériculture.		SOREL	Histologie.		BIMES
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		RISER	Hydrologie thérapeutique et climatologie.		DARNAUD
Clinique obstétricale.		GUILHEM	Médecine Légale et du Travail.		PLANQUES
Clinique odonto-stomatologique.		CADENAT (E.)	Médecine Sociale.		BOUNHOURE
Clinique ophtalmologique. .		CALMETTES	Parasitologie.		BOUISSET
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . .		CALVET	Pathologie chirurgicale. . .		DAMBRIN
Clinique traumatologique des membres.		RIEUNAU	Pathologie générale et Médecine expérimentale. . .		SENDRAIL
			Physico-Chimie.		AUVERGNAT
			Physiologie appliquée et Pharmacologie.		BAISSET
			Physique biologique et médicale.		BUGNARD
			Propédeutique médicale. . .		GERAUD
			Therapeutique.		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	M.	COULOUMA	Pathologie médicale.	M.	LAPORTE (J.)
			Bactériologie.	Mme	ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

			Biochimie médicale.	MM.	DOUSTE-BLAZ
Physiologie.	M.	LAPORTE (Y.)	Physique médicale.		BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique. . .	MM.	BOUISSOU	Parasitologie.		RUFFIE (J.)
Histologie - Embryologie		PLANEL	Physiologie.		MONTASTRUC

AGREGES

Pathologie médicale.	MM.	MONNIER	Médecine légale et du Travail.	MM.	GREZES-RUEF
		RIBAUT	Odontostomalogie.		CADENAT (H
		DELAUDE	Pédiatrie et Puériculture...		BARDIER
		CALAZEL	Rhumatologie.		RUFFIE (R.)
Pathologie chirurgicale. . .		ENJALBERT			
		FICAT			
		PASQUIE			
		SOUQUET			
Anatomie.	MM.	THOMAS	Pathologie chirurgicale. . .	MM.	DIEULAFE
Ophtalmologie.		DEODATI			
O. R. L.		CLAUX			

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie ..	Mme	DULUCQ-MATHOU	Matière Médicale.	MM.	VINCENT
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	M.	BOURBON	Pharmacie chimique, pharmacodynamie.		CAUJOLLE
Chimie pharmaceutique. . .		BLANC	Pharmacie galénique	M.	STANISLAS
Zoologie.		DELAS			

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . M. COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles. . . . . Mlle MEYNIER
M. ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	M.	BREUILLAUD	Sciences Physiques.	M.	PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal. . . . . M. ROCHE Secrétaire. . . . . Mme LAFFONT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1961 N° 195

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INFLUENCE DE QUELQUES TRANQUILLISANTS SUR LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE

THÈSE

pour le DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ

Mention Pharmacie

présentée et soutenue publiquement en Mai 1961

par

JEAN COSTES

PHARMACIEN

EX-ASSISTANT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET PHARMACIE

MEMBRES DU JURY

MM. DELAS — *Président.*

BOURBON

ROUX — *Assesseurs*

DOUSTE-BLAZY

PITET — *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

29 rue Sainte-Ursule, 29

1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A TOUS LES MIENS

A notre Maitre et Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DELAS

Professeur de Zoologie

Chevalier de la Légion d'honneur

Qu'il veuille bien agréer le sincère témoignage de notre profonde gratitude pour les conseils qu'il nous a inlassablement prodigués et l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé dans son Laboratoire.

À NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BOURBON

Professeur de Toxicologie

Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer nos remerciements pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre Jury et pour la sollicitude qu'il nous a témoignée durant nos études.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. ROUX

Qui nous a suggéré notre sujet de thèse. La réalisation de ce travali n'a été possible que grâce à l'aide personnelle qu'il nous a apportée et à tous les moyens de recherche de son Laboratoire qu'il a mis obligeamment à notre disposition.

Qu'il nous permette de lui témoigner notre vive et respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DOUSTE-BLAZY

Nous lui exprimons nos sentiments de gratitude pour avoir bien voulu juger cette thèse qui a largement bénéficié de son enseignement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PITET

Maître de Conférences Agrégé

Qu'il veuille bien accepter nos vifs remerciements pour ses conseils et la cordialité de son accueil.

MADAME LE PROFESSEUR Th. DULUCQ

Professeur de Botanique et Cryptogamie

Il nous est agréable de lui exprimer notre déférente et sincère reconnaissance pour la bienveillante sollicitude qu'elle nous a toujours témoignée.

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

DE TOULOUSE

A TOUS NOS CAMARADES

DU LABORATOIRE DE ZOOLOGIE

Il nous est agréable de remercier les Laboratoires qui nous ont obligeamment offert les produits nécessaires à notre expérimentation :

— le Laboratoire CLIN-BYLA pour l'EQUANIL
« UCEPHA pour l'ATARAX
« LATÉMA pour le N OBLIVON

AVANT-PROPOS

L'utilisation largement répandue et trop souvent immodérée des tranquillisants nous a amenés à définir avec précision les réactions de sujets soumis à un traitement longtemps soutenu et la limite de non agressivité hépatique.

Des recherches similaires ont déjà été entreprises sur l'animal dans le Laboratoire de Biologie Animale du Service de Zoologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse, pour d'autres substances neurotropes, les barbituriques par exemple, dont les effets de surcharge ont été ainsi analysés (38).

Avant d'aborder l'exposé de nos résultats expérimentaux, nous tenons à exprimer notre vive reconnaissance à nos Maîtres: M. le Professeur Delas *et M. le Professeur* Roux, *pour la confiance qu'ils nous ont témoignée en nous permettant de réaliser ce travail.*

Dès le début de nos études pharmaceutiques, M. le Professeur Delas *nous a confié la charge de moniteur dans son Laboratoire. Sa haute compétence, son esprit critique aiguisé ont toujours suscité notre profonde admiration. Il n'a jamais cessé de nous prodiguer des conseils empreints d'une sincère cordialité. Il nous a fait le grand honneur de nous désigner pour être son Assistant. Puisse-t-il trouver dans ce modeste travail le témoignage de notre profonde gratitude.*

Qu'il nous soit également permis de dire à M. le Professeur Roux, *toute la reconnaissance et l'admiration que nous éprouvées à son égard. Pendant toute la durée de nos études, il nous a toujours témoigné une bienveillante attention; par*

la suite, il nous a patiemment initié aux techniques de recherche et nous a proposé ce sujet de travail dont il a suivi l'élaboration avec un soin attentif.

Nous tenons à exprimer notre profonde amitié et nos vifs remerciements à MM. R. Rouffiac, R. Ecalle et J. Dumas, *Assistants*, Mlle Moracchini *et* Mlle Schaeffer, *pour leurs conseils et l'aide efficace qu'ils nous ont toujours apportée, ainsi qu'à tous nos camarades du Laboratoire de Biologie animale.*

PLAN

I. — LES TRANQUILLISANTS ET LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE.

II. — CONDITIONS EXPERIMENTALES.

A) *Choix de l'animal.*
B) *Le traitement.*
C) *Exploration de la fonction hépatique.*

1° Fonction excrétrice : bilirubinémie.
2° Fonction métabolique.
a) cholestérolémie.
b) phospholipémie.
c) tests de floculation : Kunkel phénol ; Burstein
d) électrophorèse : protéinogramme ; lipidogramme

3° Fonction chromopexique : test à la B.S.P.

III. — INFLUENCE DU MEPROBAMATE SUR LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE.

A) *Recherches bibliographiques.*
B) *Recherches personnelles.*
Conclusions expérimentales.

IV. — INFLUENCE DU CARBANATE DE METHYL PENTYNOL SUR LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE.

A) *Recherches bibliographiques.*
B) *Recherches personnelles.*
Conclusions expérimentales.

V. — INFLUENCE DU CHLORHYDRATE D'HYDROXYZINE SUR LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE.

A) *Recherches bibliographiques.*
B) *Recherches personnelles.*
Conclusions expérimentales.

CONCLUSION.

CHAPITRE PREMIER

LES TRANQUILLISANTS ET LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE

La thérapeutique neurologique possède depuis quelques années une nouvelle classe de médicaments : les « tranquillisants » ou « ataraxiques ». Cette seule terminologie fait déjà image, et annonce l'action psycho-régulatrice de ces substances dont sont justiciables bien des perturbations psychiques, émotionnelles de divers ordres, souvent observées en clinique: c'est dire la très large utilisation de cette médication.

Ces perturbations neurologiques imposent souvent, sinon toujours, un traitement soutenu. La chimiothérapie met certes à la disposition du clinicien des substances dont la toxicité a été éprouvée avec soin; mais devant un tel problème thérapeutique: fréquence de la médication et doses souvent massives, il convenait d'étudier avec précision les limites de non agressivité et en particulier la tolérance hépatique, l'effort de détoxication imposé à cet organe par cette surcharge susceptible de retentir sur ses multiples fonctions. Des incidents hépatiques ont d'ailleurs été signalés, en particulier, par la littérature anglo-saxonne pour diverses substances neurotropes : Cohen et Archer (27), Hodges et La Zerte (63), David (35), Porro et Cima (94), Rodin et Robertson (101).

Nos recherches bibliographiques qui nous ont fourni de nombreuses observations dans ce domaine, démontrent que ces constatations ont été:

ou bien cliniques : et c'est reconnaître que l'observateur n'était pas maître de toutes les conditions de recherche;

ou bien expérimentales : mais les observations n'ont porté que sur un secteur assez étroit de la fonction hépatique;

ou bien la durée des essais, les doses retenues, paraissent insuffisantes pour fixer les limites de tolérance.

C'est donc une expérimentation sur l'animal, avec des doses proportionnellement supérieures à celles de la thérapeutique humaine, que nous avons entreprise.

Les tranquillisants qu'on doit, en accord avec l'opinion de Gayral (51) distinguer des neuroleptiques, exercent des des actions sédatives moins profondes que celles de ces derniers. Ils ne s'intègrent pas dans une famille chimique unique; parmi les principaux, nous citerons:

— Méthyl - 2 n-propyl - 2 propanediol - 1, 3 dicarbamate ou méprobamate (Equanil-Procalmadiol).

— Dicarbamate de 2 - méthyl - 2 - n - propyl - 1,3 - propanediol.

— Carbamate de méthyl-pentynol (N. Oblivon).

— Chlorhydrate de 1 para-chlorbenzhydryl - 4 - [2 - (2 hydroxyéthoxy) - éthyl] - diéthylène-diamine ou chlorhydrate d'hydroxyzine (Atarax).

— Méthyl-pentynol (Oblivon).

— Chlorhydrate de diphényl hydroxyacétate de diéthylamino-éthanol (Benactyzine).

— Chlorhydrate de 3 méthylmercapto - 1' - 2' - (N méthyl-pipéridyl - 2'') - éthyl - 1' - phénothiazine (Melleril).

— Bromohydantoïne (Anirrit).

— Phénoglycodol (Sinforil).

— Azacyclonol (Frenquel).

Nous ne pouvons donc envisager d'effectuer notre enquête selon un ordre pharmacologique qui nous permettrait d'étudier les retentissements hépatiques de ces substances de synse en fonction des modifications que l'on peut apporter à leur structure chimique. Aussi notre choix s'est-il porté sur les plus utilisés de ces tranquillisants, soit les trois premiers nommés: le méprobamate, le carbamate de méthyl pentynol et le chlorhydrate d'hydroxyzine ,en tant que représentants de quelques-unes des grandes familles chimiques en cause. Ainsi notre expérimentation animale se situera plus près de la thérapeutique, et nos résultats pourront éventuellement être transposés à la clinique humaine.

Mais il n'est pas dans notre intention de les confronter car le critère thérapeutique que nous serons amenés nécessairement à prendre en considération pour établir notre posologie expérimentale, n'a rien d'absolu, le clinicien adaptant la posologie à chaque cas.

CHAPITRE II

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

A) CHOIX DE L'ANIMAL.

Notre exploration hépatique comporte des bilans qui nécessitent, du fait de leur fréquence et du nombre de tests retenus, des prélèvements biologiques importants; des animaux de petite taille: Rat et même Lapin ne pouvaient pas convenir. C'est donc le Chien qui a été choisi pour satisfaire à ces exigences d'expérimentation. Ceci a imposé, il est vrai, au Laboratoire, de sérieux problèmes d'installation et d'entretien pour une expérience de cette ampleur.

Nous estimons, en effet, qu'à la rigueur trois et si possible quatre Chiens sont nécessaires pour chaque essai qui doit durer au moins deux à trois mois. Nous utilisons des Chiens jeunes de deux à trois ans de poids moyen: 13 kg environ, car il n'est pas rare chez les Chiens de fourrière, plus âgés, de déceler des altérations hépatiques associées d'ailleurs à des néphrites (32).

B) LE TRAITEMENT.

Tout comme en clinique humaine, la médication sera administrée par voie orale, quotidiennement, fractionnée en deux prises séparées de quatre à six heures.

Les doses ont été voulues massives; nous avons pensé administrer par kg d'animal une dose qui correspond à trois fois la dose maximale rapportée au kg de poids corporel utilisée en thérapeutique humaine. Si cette dose permet à l'animal de demeurer dans un état de veille suffisant pour qu'on puisse

juger, après quelques jours d'essai, son comportement à peu près normal, elle sera conservée ; sinon, elle sera diminuée jusqu'à disparition de toute somnolence marquée.

C) EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE.

Nos bilans devront explorer les multiples fonctions hépatiques: excrétrices, chromopexiques et métaboliques. Si l'intervention hépatique ne constitue pas toujours la seule cause des faits métaboliques observés, du moins est-elle souvent prépondérante.

Nos tests choisis nous permettront de saisir l'état du fonctionnement hépatique dans les secteurs les plus importants de son activité.

1° Fonction excrétrice :

Bilirubinémie : Toute atteinte hépatique qui se traduirait par une perturbation de la fonction excrétrice pourra être décelée, si elle est assez sévère, par un dosage de la bilirubine sérique.

Parmi les techniques classiques nous avons retenu celle de Chabrol, Charonnat et Busson (22) qui, après diazotation, évalue colorimétriquement la bilirubinémie totale.

2° Fonction métabolique :

Un dysfonctionnement hépatique retentit sur de nombreux processus métaboliques : eau, glucides, protides, lipides. En particulier, le contrôle du métabolisme lipido-protidique auquel le foie participe si largement, pourra renseigner sur l'intégrité du parenchyme hépatique.

Un tel bilan peut, par exemple, réunir les tests suivants :

— lipémie : dosage du cholestérol et des phospholipides:

— lipoprotidémie : tests de Kunkel, Burstein, lipidogramme ;

— Protidémie : protéinogramme.

a) Dosage du Cholestérol :

Si la détermination de la cholestérolémie n'a pas une valeur diagnostique absolue, l'évaluation de l'importance du cholestérol estérifié par rapport au cholestérol total démontre un certain intérêt dans le dépistage de toute altération et même d'insuffisance hépatique. Cette donnée est trop classique pour que nous insistions davantage sur ce point. Nous ne ferons que citer en référence parmi tant d'autres, quelques opinions récentes : Garcia (50), Fauvert et coll. (42), Darraspen et coll. (34).

Nous avons utilisé la technique également classique de Grigaut préconisée par Fiessinger (44), pour le dosage du cholestérol total. Quant au cholestérol estérifié, il est dosé par la méthode de Caminade (18) qui utilise la digitonine.

Ces dosages nous permettront ainsi d'obtenir les valeurs:

du cholestérol total
du cholestérol estérifié
du cholestérol libre

$$\text{du rapport : } \frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total.}}$$

b) Phospholipides sériques :

Le rôle des éléments phosphorés est apparu essentiel dans le transport des molécules lipidiques.

S'il convenait de déterminer la part d'estérification du cholestérol, de même est-il intéressant de connaître l'importance des phospholipides sériques et le rapport :

$$\frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}} \quad (34)$$

Les techniques classiques de dosage ne convenaient pas à des expérimentations effectuées en série sur l'animal, les prélèvements sanguins étant forcément limités en volume; aussi a-t-il été mis au point au Laboratoire par Roux, Douste-Blazy et Rouffiac (103) une microméthode qui s'est révélée satisfaisante:

— *Premier temps* : on précipite les phospholipides sériques en traitant 0,1 ml. de sérum dilué dans 0,5 ml. d'eau distillée, par 1,5 ml. d'acide trichloracétique à 5 p. 100 fraîchement préparé. Le précipité formé est isolé par centrifugation pendant 5 mn à la vitesse de 3.000 à 4.000 tours/mn ; mn; le liquide surnageant est rejeté.

— *Minéralisation* :

On reprend le culot de centrifugation par 0,5 ml. de SO_4H_2 concentré; on chauffe au Bunsen jusqu'à noircissement.

Après refroidissement, on additionoe d'eau oxygénée à 110 vol. jusqu'à décoloration de la liqueur; on chauffe alors modérément pendant 12 heures.

Les dérivés oxygénés du phosphore formés sont ramenés à l'état d'acide phosphorique par addition de 6 ml d'eau distillée, et on porte au bain-marie bouillant 45 minutes.

On vérifie la disparition complète de l'eau oxygénée par addition d'une goutte d'une solution de MnO_4K N/100. Seuls sont retenus les tubes présentant une coloration rosée persistant quelques minutes.

— *Préparation de la gamme étalon de phosphore* :

On dilue au 1/10 une solution stock de PO_4KH_2 à la concentration de 0,439 g pour 100 ml; cette dilution est répartie dans des tubes à raison de : 0,05-0,10-0,15-0,20-0,30 et 0,40 ml, soit : 5-10-15-20-30-40 γ de P.

— *Réaction colorée* : Réaction classique de Machebœuf et Delsal pour le dosage du P.

Toutes les liqueurs, témoins et essais, sont additionnées de 2 ml d'une solution de *molybdate d'ammonium* à 5 p. 100: de l'acide phosphomolybdique se forme qui, réduit par addition de 1 ml de solution de sulfite de sodium à 20 p. 100 et de 1 ml. de solution d'hydroquinone à 0,5 p. 100 préparée extemporanément, développe une coloration bleue de molybdène évaluée au photocolorimètre, en lumière monochromatique de 430 mμ, 30 minutes après l'addition du dernier réactif. De la courbe étalon, on déduit la concentration du sérum en phosphore.

c) Tests de floculation :

Pour explorer le domaine lipidique nous avons choisi les deux tests de KUNKEL phénol et de BURSTEIN :

— Test de Kunkel phénol :

A l'origine (1948) KUNKEL (71) a présenté cette technique comme traduisant le taux des lipides totaux sériques, sans pouvoir cependant établir de corrélation exacte entre ce test et la lipémie. Par la suite, de nombreux auteurs ont démontré que les variations du test de Kunkel étaient parallèles au taux des β lipoprotéines, en relation avec la cholestérolémie et le groupe des globulines α_2 et β : d'où son intérêt (67, 110, 113), en particulier dans l'exploration fonctionnelle hépatique (117).

Nous avons retenu la méthode classique sensibilisée par diverses améliorations techniques (21, 112, 113).

Technique :

— Réactif de Kunkel AHRENS

Chlorure de sodium pur R.P.	12 g
Phénol cristallisé pur	1 g
Eau distillée qsp	100 ml

— Dans le tube essai à 0,2 ml de sérum limpide et si possible non hémolysé, on ajoute 1,6 ml de réactif.

— Dans le tube témoin, on remplace le réactif par une quantité égale de soluté isotonique de chlorure de sodium.

On agite ; on laisse reposer trente minutes très exactement ; on agite à nouveau avant la lecture qui se fait en lumière monochromatique 720 mμ au photocolorimètre d'Engel.

La façon d'effectuer les mélanges et la manière d'agiter peuvent modifier les résultats. De même la température ambiante peut apporter quelques modifications.

— Test de Burstein :

BURSTEIN (15, 16) démontre qu'en présence d'une certai-

ne concentration en sulfate de dextrane et chlorure de calcium, les β lipoprotéines sont insolubilisées sélectivement et leur précipitation est immédiate.

Oncley (91) a prouvé par l'électrophorèse la spécificité de cette précipitation.

Burstein (14) estime qu'il y a parallélisme entre les valeurs des tests de Kunkel et de Burstein et celle de la lipémie.

Technique : Nous avons adopté la technique de Burstein modifiée par Badin et Schmitt (2).

Réactifs :

— Solution de sulfate de dextrane :

Sulfate de dextrane à 1500 unités au ml		2 ml
Eau distillée	q.s.p.	100 ml

— Solution de chlorure de calcium :

Chlorure de calcium anhydre		11,1 g
Eau distillée	q.s.p.	100 ml

On ajoute à 0,05 ml de sérum limpide, 2 ml de la solution de sulfate de dextrane; après agitation on ajoute 0,2 ml de la solution de chlorure de calcium ; on agite, et on laisse ensuite trente minutes exactement au repos; on agite à nouveau avant lecture au photocolorimètre d'Engel.

Les densités optiques obtenues par les tests de Kunkel et de Burstein sont converties en unités Vernes, unités d'expression classique.

d) Electrophorèse :

Il est attesté, par de nombreuses preuves expérimentales ou cliniques devenues classiques, que le dysfonctionnement hépatique entraîne une modification de l'importance relative des diverses fractions des protéines et des lipoprotéines sériques. Parmi bien d'autres, nous ne citerons, pour exemple, que les observations de Cagli et Marinoni (17), Deicher et Samsen (36), Demeulenaere et Wierme (37), Franken (46), Gerasimova et Belous (52), Nitescu et Mihaita (88), Nys (90), Wael (114).

Nous avons retenu la technique de Girard (53).

L'appareillage utilisé est celui de Lerès (selon la construction de Machebœuf); la séparation électrophorétique est effectuée à partir de sérum frais, non hémolysé, limpide, en milieu tamponné, à ph 8,6, selon la formule de Durrum et sur papier Arches 301.

La prise d'essai est de : 10 mm³ pour les protéinogrammes, 30 mm³ pour les lipidogrammes.

Nous avons limité la migration électrophorétique à quatre heures, la séparation ayant été jugée suffisante.

Les électrophorégrammes sont séchés à la température de 80° à 100° pendant une demi heure, puis colorés par le bleu de bromophénol pour les protéines (16 heures de contact), par le noir soudan B pour les lipoprotéines.

Nous avons utilisé le photomètre de Lerès pour enregistrer les intensités d'absorption et établir la courbe des variations sur toute la longueur de l'électrophorégramme, distinguer ainsi les diverses fractions électrophorétiques; celles-ci sont alors évaluées par pesée des surfaces correspondantes.

3° Fonction chromopexique.

Cette fonction est spécifiquement hépatique, aucun autre organe ne pouvant fixer, concentrer dans ses cellules les colorants cristalloïdes dyalisables qui sont ensuite éliminés en presque totalité par l'émonctoire biliaire, si le colorant est bien choisi.

On s'adresse depuis les travaux d'Abel et Rowntree en 1909, cités par Bizard et Vanlerenberghe (7), à des phtaléines halogénées :

— soit le rose bengale : tétraïodotétrachlorofluoresceine;

— soit à la B.S.P. : tétrabromophénolphtaléine disulfonate de sodium.

Le premier a une action photosensibilisatrice et hémolytique. On lui préfère le second ; Rosenthal et White (102) l'ont d'ailleurs préconisé comme substance d'épreuve car son élimination est essentiellement biliaire.

L'étude cinétique de sa disparition du sang permet d'évaluer l'état du fonctionnement hépatique.

Ce test « dynamique » est très sensible. Il permet de déceler toute atteinte hépatique, même à son début, alors que l'insuffisance fonctionnelle est encore minime et ne pourrait être révélée par les modifications encore trop discrètes du taux des constituants plasmatiques ; ces modifications seront induites par un dysfonctionnement hépatique plus accusé (tests « statiques »).

De très nombreux auteurs reconnaissent d'ailleurs à l'épreuve de la B.S.P. une réelle valeur de diagnostic.

On a longtemps estimé que l'extraction de la B.S.P. à partir du plasma était assurée par le système réticulo-endothélial ; ainsi, les cellules étoilées de KUPPFER captaient le colorant que la cellule hépatique concentrait ensuite et éliminait (20, 69, 85, 109).

Mais des recherches récentes (12, 54, 59, 70, 81), n'ont pas confirmé cette opinion. Actuellement, le rôle des cellules de KUPPFER demeure contesté et on tend à considérer que ce sont les cellules hépatiques qui réalisent directement, à partir du plasma, l'extraction du colorant.

— *Technique de l'épreuve à la B.S.P.*

Pour apprécier le fonctionnement hépatique, on peut doser le colorant dans la bile; mais notre expérimentation, par sa durée et la fréquence de ses tests, nous conduit plutôt à évaluer le rythme de disparition du colorant dans le sang. D'ailleurs, durant la période qui succède immédiatement à l'injection du colorant, la quantité de ce dernier qui disparaît dans le sang est beaucoup plus importante que celle excrétée par la bile (ce phénomène s'explique par une phase de stockage au niveau de la cellule hépatique et précédant la phase d'élimination). Enfin, les prélèvements de sang, à des moments très précis, sont plus aisés que des prélèvements de bile.

Ne pouvant prendre comme base de calcul la surface corporelle de l'animal, nous avons administré le colorant par voie endoveineuse (saphène), proportionnellement au poids: 10 mg/kg de Chien. Cette dose est donc supérieure à la dose

humaine (2 à 5 mg/kg) mais chez le Chien le rapport : $\frac{\text{poids du foie}}{\text{poids de l'animal}}$ est supérieur de 25 % à celui établi pour l'homme ; d'autre part, il y a intérêt à augmenter les quantités de colorant pour pouvoir suivre le rythme de disparition avec toute la précision souhaitable pour un travail de recherche.

La quantité de B.S.P. est calculée en fonction du poids du Chien au début de l'expérimentation et demeure inchangée.

Pour éviter toute cristallisation de la solution commerciale de B.S.P. (30 mg/ml), il convient de réchauffer les ampoules avant l'injection qui est effectuée en 1' 45" ; celle-ci est aussitôt suivie (l'aiguille étant laissée en place), de l'injection en 15" de 2 ml de sérum physiologique, afin de lancer le produit dans le torrent circulatoire.

Des prélèvements sanguins sont effectués, par ponction de l'artère fémorale, à des moments très précis (à la seconde près) : 2 mn, 10 mn, 20 mn, 40 mn et 60 minutes après la fin de l'injection.

Le dosage est pratiqué sur le sérum au photocolorimètre d'Engel, en lumière monochromatique de 580 mμ.

Dans une cuve témoin, on ajoute à 10 volumes de sérum, un volume de CLH à 1 p. 1000; on agite.

Dans la seconde cuve (essai) on ajoute à 10 volumes de sérum, un volume de solution de NaOH à 5 p. 1000; on agite; une coloration rouge lilas se développe en milieu alcalin; le zéro du photocolorimètre étant réglé sur la cuve témoin, on lit la densité optique de la cuve d'essai ; cette valeur est rapportée sur une courbe étalon qui permet d'évaluer la concentration de la B.S.P. en mg/l sérum.

Expression des résultats :

Les concentrations déterminées lors du test témoin pratiqué avant la mise en traitement des animaux, sont exprimées en pourcentage de la concentration établie deux minutes après l'injection du colorant ; cette concentration étant posée égale à 100 et servant de base de référence pour tous les dosages ultérieurs.

Lors de bilans effectués au cours du traitement, chaque concentration déterminée aux divers temps de l'épreuve (y compris celle évaluée 2minutes après l'injection de la B.S.P.). sera exprimée en pourcentage de cette même concentration de référence révélée après deux minutes lors du test témoin.

Nous pourrons tracer pour chacune de ces épreuves effectuées aux diverses phases du traitement, une courbe de rétention de la B.S.P. dans le sang.

Et à des moments identiques de l'épreuve, la différence entre les valeurs de cette rétention, d'une part lors de l'épreuve témoin et d'autre part lors des épreuves successives en cours de traitement, indiquera la modification de la rétention provoquée précisément par ce traitement ; tout accroissement de la rétention, tout retard apporté au rythme de disparition de la B.S.P. du sang, signale une atteinte hépatique.

CHAPITRE III

INFLUENCE DU MÉPROBAMATE SUR LE FONCTIONNEMENT HÉPATIQUE

Synthétisé pour la première fois en 1950 par Ludwig et Piech (78) aux Etats-Unis, le méprobamate a pour formule :

$$CH_3 - CH_2 - CH_2 \quad \diagdown \quad \diagup \quad CH_2 - O - CO - NH_2$$
$$\qquad\qquad\quad C$$
$$CH_3 \quad \diagup \quad \diagdown \quad CH_2 - O - CO - NH_2$$

c'est le dicarbamate de 2-méthyl-2-n-propyl-1,3-propadeniol.

A) RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES.

Berger (6) le premier, en 1954 a étudié, sur la Souris et le Rat, la toxicité et les propriétés pharmacologiques du méprobamate. Il a également traité pendant deux mois, quatre Chiens à la dose quotidienne de 1 g par animal; il n'y eut aucun incident : comportement normal de l'animal, gain de poids, pas d'altération histologique.

Depuis lors, ce dérivé a été étudié sur toutes les espèces animales de Laboratoire, tant pour ses effets sur le système nerveux que pour ses activités secondaires sur la circulation, la respiration, le métabolisme de base (40, les sécrétions (73); mais son influence sur le fonctionnement hépatique dans son ensemble, avec de fortes doses longtemps réitérées, ne paraît pas avoir donné matière à une large expérimentation bien que le foie en soit le principal foyer métabolique (1, 116).

Des observations cliniques, nous n'en citerons que quelques-unes parmi les premières afin de situer la tolérance.

Selling (107) conclue à une bonne tolérance: de sa vaste enquête, ne ressortent que quelques rares cas d'allergie, de troubles gastriques. Borrus (10) fait des constatations sem-

blables. Les premières observations cliniques sont résumées par Ravina (96).

Ensuite, les observations abondent ; il est impossible de les citer toutes. Signalons-en seulement quelques-unes qui constatent une bonne tolérance générale : Guilleman (55), Jurquet et coll. (68), Chaupin (26), Milleto et coll. (84), Recamier et coll. (97), West et coll. (120), Weill (118), etc.

Au cours d'une thérapeutique prolongée Baylon et coll. (5), Favier et coll. (43) entre autres n'ont observé aucune variation des tests biologiques et de quelques tests hépatiques en particulier.

Brochier et coll. (13) l'ont administré sans inconvénient en clinique obstétricale; de même Blanc (8) en gérontologie. Selon Reyssbrion (100), les alcooliques démontrent une bonne tolérance.

Quelques accidents, ou plutôt incidents, en général mineurs, ont été cependant observés :

Fooks et coll. (45) notent des vertiges, un état ébrieux ; Noel et Patet (89), des céphalées, des nausées ; de même Levan (76).

Des accidents allergiques sont assez souvent constatés : Friedman et coll. (47), Miller (83), Cantoni et coll. (19), Kydley (72), Barnes (3), Charkes (23), Blumberg et coll. (9), Brachfeld et coll. (11).

Des leucopénies transitoires d'ailleurs sont signalées par Collomb et coll. (31) ; des réactions hypotensives par Scott et coll. (106).

Certains accidents neurologiques, après un arrêt brusque du traitement clinique ou expérimental de laboratoire, sont parfois mentionnés (39, 56).

Par contre, quelques rares cas d'accoutumance sont enregistrés par Lemere (75), Stough (111).

De ce tour d'horizon bibliographique, on peut conclure à une bonne tolérance générale, malgré quelques accidents secondaires qui demeurent relativement rares et sans grande gravité.

B) RECHERCHES PERSONNELLES.

Nous avons soumis pendant trois mois quatre Chiens (A_1-A_2-A_3-A_4) à un traitement quotidien par le méprobamate à la dose de 0,15 g/kg et *per os*.

Nous avons observé pendant toute cette période les fonctions hépatiques par des bilans d'exploration répétés tous les quinze jours.

Nous présentons en un tableau (I), les poids des animaux durant l'essai.

Nous exposons pour chacun des quatre Chiens [dans les tableaux II, III, IV, V], les valeurs du :

Cholestérol total

» estérifié

» libre

$$\text{rapport} \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = R_1$$

Phospholipides

$$\text{rapport} \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{phospholipides}} = R_2$$

Kunkel phénol

Burstein

Nous indiquons en un autre tableau (VI) les valeurs moyennes de ces déterminations aux diverses phases de l'expérimentation ; les variations étant schématisées dans la figure n° 1.

Les analyses électrophorétiques des protéines et des lipoprotéines sont rapportées de la même façon : un tableau pour chaque animal (tableaux VII, VIII, IX, X) et un tableau des valeurs moyennes (XI), avec un schéma des variations quantitatives des diverses fractions (figure n° 2).

La rétention de la B.S.P. sous l'influence du traitement est indiquée pour chacun des Chiens dans les tableaux XII, XIII, XIV, XV et la moyenne dans le tableau XVI et la figure n° 3.

TABLEAU I

POURCENTAGE DE VARIATION DES POIDS

Méprobamate : 0,15 g/kg

CHIENS	AVANT TRAITEMENT Poids en kg	TRAITEMENT Après 15 jours P	V	Après 30 jours P	V	Après 45 jours P	V	Après 60 jours P	V	Après 75 jours P	V	Après 90 jours P	V
A_1	21,4	20,8	— 2,8	20	— 6,6	19,2	— 10,3	19	— 11,3	19,1	— 10,8	20	— 12
A_2	17,4	18,2	+ 4	18,4	+ 5	18,8	+ 7	18,6	+ 7	17	— 2,3	16	— 8,9
A_3	13,6	15,2	+ 11	15,4	+ 13	15,4	+ 13	15,8	+ 16	15,6	+ 14	15	+ 10
A_4	13,4	13,8	+ 2	13,2	— 2	12,8	+ 4,5	13	— 3	12,2	— 9	11,8	— 12
Moyenne des variations du poids		+ 3,5		+ 2,3		+ 1,3		+ 2,1		— 2		— 4,3	

P = Poids en kg.
V = Variation de poids en %.

TABLEAU II

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN A_1

Méprobamate : 0,15 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT					
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours	90 jours
Cholestérol total g/l sérum	2,22	2,95	3	2,5	3,05	2,55	3,07
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,65	2,07	1,5	1,6	1,62	1,77	1,95
Cholestérol libre g/l sérum	0,57	0,88	1,5	0,9	1,38	0,78	1,05
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,74	0,70	0,50	0,64	0,53	0,69	0,63
Phospholipides g/l sérum	3,24	3,87	5,7	5,64	5,05	3,78	4,32
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,68	0,76	0,52	0,44	0,61	0,67	0,71
Kunkel (Un. Vernes)	46	44	60	52	38	46	70
Burstein (Un. Vernes)	9,6	9,6	8,6	8,4	14,6	9,8	11,8

TABLEAU III

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN V.

Méprobamate : 0,15 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT					
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours	90 jours
Cholestérol total g/l sérum	2,1	2	2,6	2,22	2,02	2,35	2,4
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,5	1,35	1,48	1,15	1,21	1,15	1,42
Cholestérol libre g/l sérum	0,6	0,65	1,12	1,07	0,81	1,20	0,98
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,72	0,67	0,57	0,51	0,60	0,49	0,59
Phospholipides g/l sérum	3,14	2,93	3,24	4,39	5,64	5,21	3,4
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,67	0,68	0,80	0,51	0,35	0,45	0,71
Kunkel (Un. Vernes)	26	36	28	22	40	50	22
Burstein (Un. Vernes)	7,6	6,4	4,6	6	10	20	7,8

TABLEAU IV

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN A_3

Méprobamate : 0,15 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT					
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours	90 jours
Cholestérol total g/l sérum	1,35	2	2,45	1,5	1,91	1,77	1,77
Cholestérol estérifié g/l sérum	0,8	1	0,99	0,97	1,05	1,31	1,41
Cholestérol libre g/l sérum	0,55	1	1,46	0,53	0,86	0,46	0,36
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,59	0,50	0,40	0,66	0,55	0,74	0,79
Phospholipides g/l sérum	4,06	3,3	4,46	4,3	4,27	3,7	3,59
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,33	0,60	0,55	0,35	0,44	0,48	0,49
Kunkel (Un. Vernes)	24	22	33,8	35,6	24	22	30
Burstein (Un. Vernes)	6	4,6	4,4	2,6	6	3,8	4,2

TABLEAU V

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN A.

Méprobamate : 0,15 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT					
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours	90 jours
Cholestérol total g/l sérum	1,72	2,85	2,77	2,65	2,22	2	2,9
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,37	1,92	1,55	1,05	1,5	1,35	1,77
Cholestérol libre g/l sérum	0,35	0,93	1,22	1,6	0,72	0,65	1,13
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,79	0,67	0,56	0,39	0,67	0,67	0,61
Phospholipides g/l sérum	3,57	4,37	4,86	4,55	4,23	3,26	3,97
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,48	0,65	0,57	0,58	0,52	0,61	0,73
Kunkel (Un. Vernes)	30	32	34	34	30	28	36
Burstein (Un. Vernes)	5,8	7	6,4	5	6,6	6,6	7,6

Tableau VI

BILAN LIPIDIQUE - VALEURS MOYENNES

Méprobamate : 0,15 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT					
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours	90 jours
Cholestérol total g/l sérum	1,69	2,45	2,7	2,21	2,3	2,16	2,53
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,33	1,58	1,38	1,19	1,34	1,39	1,63
Cholestérol libre g/l sérum	0,36	0,87	1,32	1,02	0,96	0,77	0,9
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,78	0,64	0,51	0,53	0,58	0,64	0,64
Phospholipides g/l sérum	3,5	3,61	4,56	4,72	4,79	3,98	3,82
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,49	0,67	0,59	0,46	0,48	0,54	0,66
Kunkel (Un. Vernes)	27	33,5	38,9	35,9	33	36,5	39,5
Burstein (Un. Vernes)	7,2	6,9	6	5,5	9,3	10	7,8

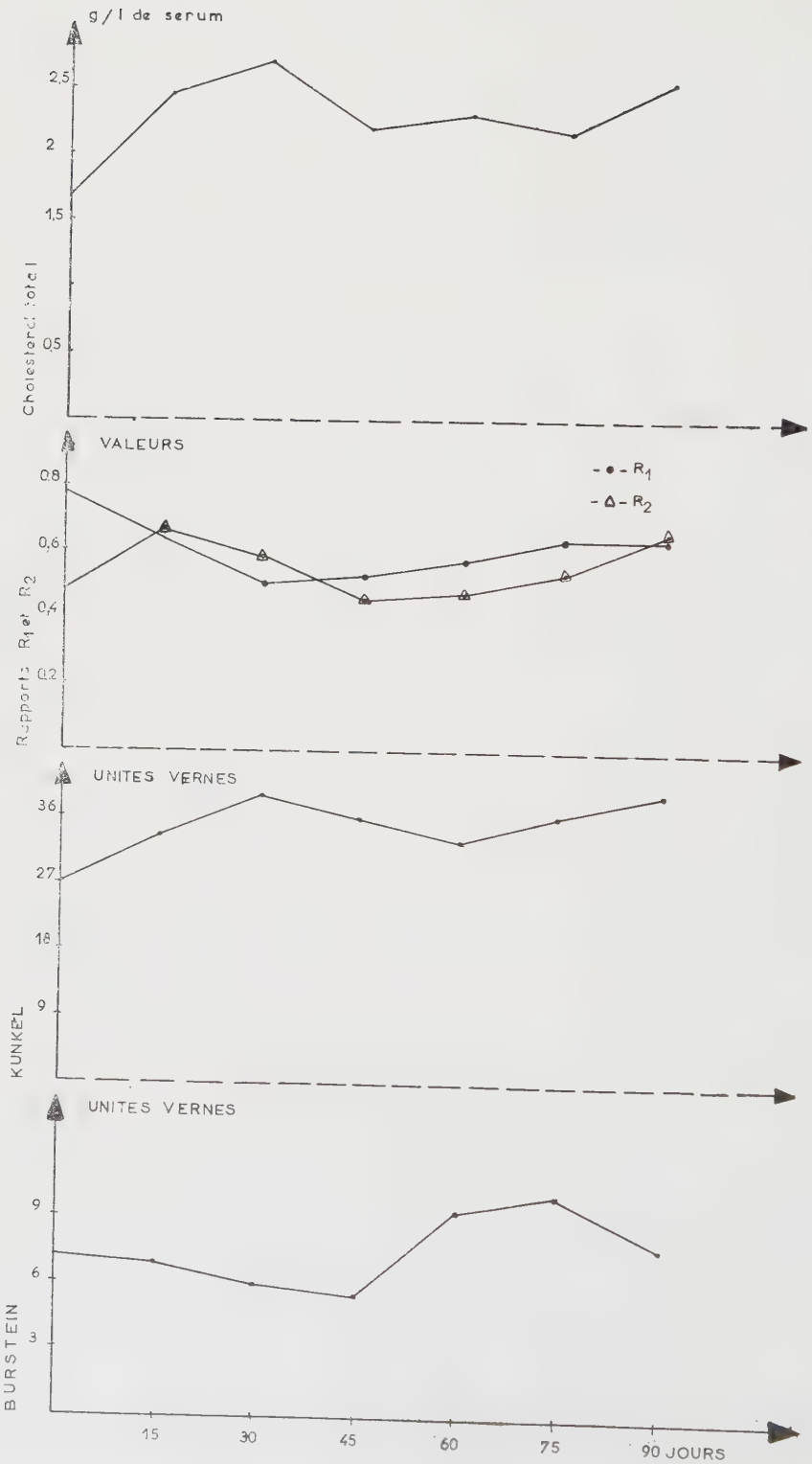


FIGURE N° 1

Variations des tests d'exploration du métabolisme lipido-protidique durant le traitement au méd

TABLEAU VII

ELECTROPHORESE DU CHIEN A1

Méprobamate : 0,15 g/kg

TESTS	PROTEINES					LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Traitement	53,5	5,5	9	21	11	67	33
Après 15 jours de traitement	45,5	6	9	25	14,5	60	40
Après 30 jours de traitement	45,5	6	13,5	20	15	65	35
Après 45 jours de traitement	40,5	5	18	25,5	11	64	36
Après 60 jours de traitement	43	5,5	12	27	12,5	68	32
Après 75 jours de traitement	36	6,5	11,5	31	15	63,5	36,5
Après 90 jours de traitement	44,5	8,5	11	24	12	66	34

TABLEAU VIII

ELECTROPHORESE DU CHIEN A2

Méprobamate : 0,15 g/kg

TESTS	PROTEINES					LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Traitement	52,5	5,5	11,5	23	7,5	68	32
Après 15 jours de traitement	40	7	11,5	28,5	13	55	45
Après 30 jours de traitement	42	9,5	12	25	11,5	49	51
Après 45 jours de traitement	41	9,5	15	26	8,5	64,5	35,5
Après 60 jours de traitement	32	9	14	24	14	68	32
Après 75 jours de traitement	40	8	18,5	20	13,5	68	32
Après 90 jours de traitement	32	6,5	18	28,5	15	52,5	47,5

TABLEAU IX

ELECTROPHORESE DU CHIEN A3

Méprobamate : 0,15 g/kg

TESTS	PROTEINES					LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Traitement	56	4,5	8,5	24	7	83,5	16,5
Après 15 jours de traitement	52	9,5	10,5	21,5	6,5	72,5	27,5
Après 30 jours de traitement	43	10	16	26	5	60	40
Après 45 jours de traitement	41	11	14	24,5	9,5	63	37
Après 60 jours de traitement	45,5	11	13,5	21	9	65	35
Après 75 jours de traitement	34,5	5,5	15	35	10	64,5	35,5
Après 90 jours de traitement	44,5	5	15	17,5	18	74,5	25,5

TABLEAU X

ELECTROPHORESE DU CHIEN A4

Méprobamate : 0,15 g/kg

TESTS	PROTEINES					LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Traitement	50	6,5	8,5	24,5	10,5	63	37
Après 15 jours de traitement	41,5	8,5	13,5	26	10,5	75	25
Après 30 jours de traitement	54	10,5	9,5	21	5	45	55
Après 45 jours de traitement	46,5	10	12	23,5	8	72	28
Après 60 jours de traitement	50	9	9	24,5	5,5	66,5	33,5
Après 75 jours de traitement	42	8	12	22,5	15,5	63,5	36,5
Après 90 jours de traitement	32	7,5	13,5	29,5	17,5	62,5	37,5

TABLEAU XI

ELECTROPHORESE - RESULTATS MOYENS

Méprobamate : 0,15 g/kg

TESTS	PROTEINES					LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Traitement	53	5,5	9,5	23	9	70,5	29,5
Après 15 jours de traitement	45	8	11	25	11	65,5	34,5
Après 30 jours de traitement	46	9	13	23	9	55	45
Après 45 jours de traitement	42	9	15	25	9	66	34
Après 60 jours de traitement	45	8,5	12	34	10,5	67	33
Après 75 jours de traitement	38	7	14,5	27	13,5	65	35
Après 90 jours de traitement	38	7	14,5	25	15,5	64	36

FIGURE N° 2
Variations des bilans électrophorétiques
durant le traitement au méprobamate.

Tableau XII

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN A1

Méprobamate : 0,15 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT																	
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours			90 jours		
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V
2'	90	100	92,8	109	+ 9	92,8	109	+ 9	96,2	106,8	+ 6,8	93,4	103,7	+ 3,7	91,1	101,2	+ 1,2	93,6	104	+ 4
10'	19	21,1	19	21,1	0	21,2	23,5	+ 2,4	27,3	30,3	+ 9,2	23,4	26	+ 4,9	19,2	21,3	+ 0,2	27	30	+ 8,9
20'	9	10	9	10	0	11,3	12,5	+ 2,5	18,6	20,6	+10,6	13	14,4	+ 4,4	12,2	13,5	+ 3,5	15	16,6	+ 6,6
40'	5	5,5	6,5	7,2	+ 1,7	7,2	8	+ 2,5	15,5	17,2	+11,7	8	8,8	+ 3,3	7,4	8,2	+ 2,7	10,7	11,8	+ 6,3
60'	2,6	2,8	2,6	2,8	0	4,4	4,8	+ 2	8,6	9,5	+ 6,7	5,5	6,1	+ 3,3	4,3	4,7	+ 1,9	9	10	+ 7,2

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum.

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

TABLEAU XIII

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN A_2

Méprobamate : 0,15 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT																	
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours			90 jours		
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V
2'	89	100	98	110,1	+ 10,1	96	107	+ 7	100	112,3	+ 12,3	92	103,3	+ 3,3	94,4	106	+ 6	92	103,3	+ 3,3
10'	22,5	25,2	23,2	26	+ 0,8	25,4	28,5	+ 3,3	30	33,7	+ 8,5	32	35,9	+ 10,7	43,2	48,5	+ 23,3	38	42,6	+ 17,4
20'	12,3	13,8	14,8	16,6	+ 2,8	14	15,7	+ 1,9	16,5	18,5	+ 4,7	16,5	18,5	+ 4,7	31,8	35,7	+ 21,9	17,4	19,5	+ 5,7
40'	7,5	8,4	7,8	8,7	+ 0,3	7,8	8,7	+ 0,3	12,8	14,2	+ 5,8	15,4	17,3	+ 8,9	24	26,9	+ 18,5	14	15,7	+ 7,3
60'	3,4	3,8	3,8	4,2	+ 0,4	6	6,7	+ 2,9	9,1	10,2	+ 6,4	11,4	12,8	+ 9	18,9	21,2	+ 17,3	10,1	11,3	+ 7,5

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum.

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

TABLEAU XIV

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN A.

Méprobamate : 0,15 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT																	
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours			90 jours		
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V
2'	91	100	101	110,9	+ 10,9	98	107,6	+ 7,6	95	104,4	+ 4,4	95	104,4	+ 4,4	102	112	+ 12	100	109,8	+ 9,8
10'	16	17,5	24	26,3	+ 8,8	27	29,6	+ 12,1	18,9	20,7	+ 3,2	18,6	20,3	+ 2,8	19,8	21,7	+ 4,2	20,1	22	+ 4,5
20'	7	7,6	12,5	13,7	+ 6,1	15,4	16,9	+ 9,3	13,4	14,7	+ 7,1	13,9	15,2	+ 7,6	15,9	17,4	+ 9,8	15,8	17,3	+ 9,7
40'	3,3	3,6	7	7,6	+ 4	7,3	8	+ 4,4	6,2	6,8	+ 3,2	7,3	9	+ 5,4	11,8	12,9	+ 9,3	12,2	13,4	+ 9,8
60'	2,2	2,4	3,8	4,1	+ 1,7	3,8	4,1	+ 1,7	5,1	5,6	+ 3,2	5,8	6,3	+ 3,9	8,8	9,6	+ 7,2	8,4	9,2	+ 6,8

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum.

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

TABLEAU XV

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN A.

Méprobamate : 0,15 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT																	
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours			90 jours		
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V
2'	100	100	103	103	3	108	108	+ 8	105	105	+ 5	109	109	+ 9	100	100	+ 0	106	106	+ 0,6
10'	18,5	18,5	21,2	21,2	+ 2,7	20,3	20,3	+ 1,8	22	22	+ 3,5	20	20	+ 1,5	21,5	21,5	+ 3	24	24	+ 5,5
20'	7,4	7,4	11	11	+ 3,6	11,2	11,2	+ 3,8	10	10	+ 2,6	9,5	9,5	+ 2,1	10	10	+ 2,6	10,6	10,6	+ 3,2
40'	2,4	2,4	4,6	4,6	+ 2,2	4,7	4,7	+ 2,3	5,1	5,1	+ 2,7	4,6	4,6	+ 2,2	5,1	5,1	+ 2,7	7,3	7,3	+ 4,9
60'	1,3	1,3	2,7	2,7	+ 1,4	3,1	3,1	+ 1,8	3,4	3,4	+ 2,1	4	4	+ 2,7	3,8	3,8	+ 2,5	4,1	4,1	+ 2,8

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum.

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

TABLEAU XVI

EPREUVE A LA B.S.P. - RESULTATS MOYENS

Méprobamate : 0,15 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Trait.	TRAITEMENT											
		15 jours		30 jours		45 jours		60 jours		75 jours		90 jours	
	% de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention
2'	100	108,2	+ 8,2	107,9	+ 7,9	107,1	+ 7,1	105,1	+ 5,1	104,8	+ 4,8	105,7	+ 5,7
10'	20,5	23,6	+ 3,1	25,4	+ 4,9	26,6	+ 6,1	25,5	+ 5	28,2	+ 7,7	29,6	+ 9,1
20'	9,7	12,8	+ 3,1	14	+ 4,3	15,9	+ 6,2	14,4	+ 4,7	19,1	+ 9,4	16	+ 6,3
40'	4,9	7,2	+ 2,3	7,3	+ 2,4	10,8	+ 5,9	9,9	+ 5	13,2	+ 8,3	12	+ 7,1
60'	2,5	3,4	+ 0,9	4,6	+ 2,1	7,1	+ 4,6	5,5	+ 3	9,7	+ 7,3	8,6	+ 6,1

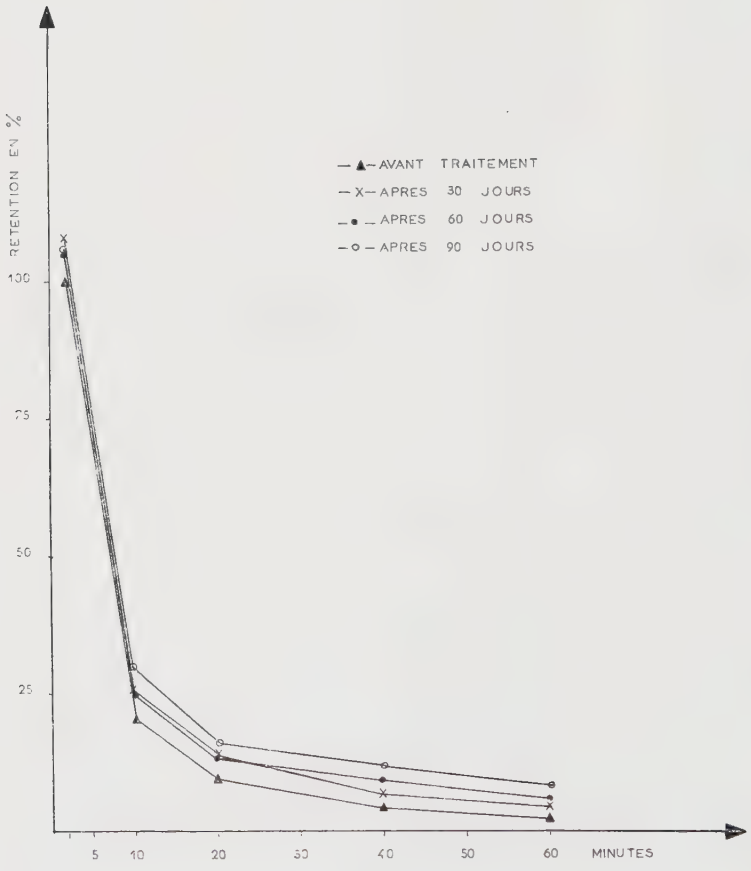


FIGURE N° 3

Courbes des variations de rétention de la B.S.P. aux diverses phases du traitement par le méprobamate.

Conclusions expérimentales.

A cette dose de 0,15 g/kg, le méprobamate ne provoque pas de somnolence manifeste ; les animaux ont un comportement normal et le gain de poids atteste une condition physiologique satisfaisante.

Les dosages de la bilirubinémie ont toujours donné des résultats inférieurs à 4 mg/l sérum et qui se situent donc au-dessous des limites pathologiques décelables.

Les tests d'exploration du métabolisme lipido-protidique, plus sensibles, ont dénoté certaines perturbations hépatiques.

Pendant le premier mois, une hypercholestérolémie se développe, elle rétrocède en partie par la suite; un palier intermédiaire s'établit pendant six semaines environ mais il se démontre transitoire.

Ainsi trois phases se succèdent :

— dès le début du traitement apparaît un état de surcharge qui s'interrompt ;

— une période de régulation, imparfaite d'ailleurs, qui se traduit par une cholestérolémie en palier, encore assez élevée;

— cet équilibre est précaire, la surcharge se développe à nouveau.

Le dysfonctionnement initial et la période d'adaptation sont nettement signalés par la diminution de la valeur du rapport $R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$, puis son retour à la normale.

La variation en sens contraire du rapport $R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{phospholipides}}$ conduit à la même interprétation des faits, mais indique en outre, la reprise d'agressivité en fin d'essai.

Les trois phases sont indiquées de même par le test de Kunkel. Le test de Burstein est influencé surtout durant la troisième période.

Des analyses électrophorétiques, il ressort essentiellement une diminution des albumines; l'augmentation concomitante des globulines intéresse surtout les α_2 et les γ globulines ; quant aux lipoprotéines, leurs variations sont faibles.

Sous l'effet de la surcharge en méprobamate, il apparaît un léger ralentissement du rythme de la disparition de la B.S.P. du sang.

*

Toutes ces constatations biochimiques sont dans l'ensemble concordantes. Les fonctions subissent en effet une très légère atteinte. Mais nous ne pouvons pas parler véritablement d'agression et il faut des tests sensibles pour les déceler ; celui de la B.S.P. pourtant réputé quant à sa sensibilité, ne signale, et cela très régulièrement, qu'une atteinte très minime.

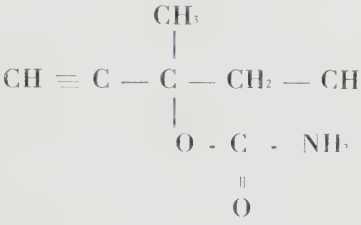
Dans nos conditions expérimentales nous pouvons donc et cela était notre but, situer à cette dose la limite de non non agressivité pour le parenchyme hépatique.

Si nous extrapolons à l'homme cette posologie massive nous saisissons toute l'importance de la marge thérapeutique, du moins dans le domaine de l'hépatologie, et se trouve ainsi confirmée et justifiée la très large utilisation de ce tranquillisant.

CHAPITRE IV

INFLUENCE DU CARBAMATE DE METHYL PENTYNOL SUR LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE

Le carbamate de méthyl-3-pentyne-1-ol-3 répond à la formule :



c'est donc un représentant du groupe des tranquillisants à radical pentynol. Le méthyl-pentynol dont il dérive (Oblivon) est utilisé dans les pays anglo-saxons : liquide, donc moins maniable, ses propriétés thérapeutiques paraissent moins intéressantes, moins psycho-sédatives, plus hypnotiques.

A) RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES.

Les travaux les plus importants relatifs à l'étude pharmacologique et toxicologique du carbamate de méthyl-pentynol sont ceux de Halpern et Lehmann (57, 58). Ils ont défini la toxicité aiguë et chronique chez les Souris, puis ils ont étudié la pharmacologie et déduit les principales applications thérapeutiques de ce produit.

L'expérimentation animale a été effectuée : nous ne citerons que les travaux de Chauchard et Mazoue (24), Mercier (82), Marley (79), Marley et Vane (80).

Parmi les nombreuses observations cliniques, relevons celles de Held (60), Houser et coll. (64), Milstein (86), Weill et coll. (115), Weill et coll. (118), etc... qui concluent à une bonne tolérance tant chez l'enfant, même fort jeune, que chez l'adulte.

Galley et Trotter (49) qui rapportent un bilan établi sur 1000 malades, émettent un avis identique et précisent que cette thérapeutique n'influence pas défavorablement les tests hépatiques.

Cependant Bartholomew et coll. (4) signalent, pour des doses orales quotidiennes de 1 à 3 g administrées pendant plusieurs (de une à sept) semaines, des perturbations de la fonction excrétrice, du métabolisme protidique, ainsi que divers incidents.

Bien que ces faits se démontrent rarement, il nous a paru souhaitable d'établir chez l'animal cette limite de tolérance hépatique.

B) RECHERCHES PERSONNELLES.

Notre expérimentation est entreprise dans des conditions identiques à celles choisies pour l'étude du méprobamate.

Quatre Chiens (B_1 B_2, B_3, B_4) sont donc mis en traitement pendant trois mois ; la dose quotidienne de carbamate de méthyl-pentynol est de 0,060 g/kg. Les bilans hépatiques sont établis avant l'essai et ensuite tous les quinze jours.

Les résultats seront présentés de la même façon :

— Variation de poids, tableau XVII.

— Tests d'exploration du métabolisme lipidique.
Résultats individuels, tableaux XVIII, XIX, XX et XXI.
Moyennes des résultats, tableau XXII.
Représentation graphique, figure n° 4.

— Analyses électrophorétiques :
résultats individuels, tableaux XXIII, XXIV, XXV, XXVI.
moyenne des résultats, tableau XXVII.
représentation graphique, figure n° 5.

— Epreuve à la bromosulfone phtaléine :
résultats individuels, tableaux XXVIII, XXIX, XXX, XXXI.
moyenne des résultats, tableau XXXII.
représentation graphique, figure n° 6.

Tableau XVII

POURCENTAGE DE VARIATION DES POIDS

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

CHIENS	AVANT TRAITEMENT	TRAITEMENT											
		Après 15 jours		Après 30 jours		Après 45 jours		Après 60 jours		Après 75 jours		Après 90 jours	
	Poids en kg	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V
B_1	16,9	16,2	— 4,2	15,2	— 10,1	14,6	— 13,7	12,8	— 24,3	12,4	— 26,7	12,4	— 26,7
B_2	10,6	10,2	— 3,8	8,8	— 17	7,8	— 26,5	8,2	— 22,7	8,2	— 22,7	7,4	— 30
B_3	11,2	10,6	— 5,4	9,8	— 12,5	8,8	— 21,5	8,4	— 25	8,4	— 25	8	— 28,6
B_4	7,9	7,9	0	6,8	— 14	6,6	— 16,5	6,2	— 21,6	6,2	— 21,6	5,6	— 29,2
Moyenne des variations du poids		— 3,4		— 13,4		— 19,6		— 23,4		— 24		— 28,7	

P = Poids en kg.
V = Variation de poids en %.

— 61 —

TABLEAU XVIII

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN B1

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT					
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours	90 jours
Cholestérol total g/l sérum	1,9	1,92	1,87	1,97	2,07	1,85	2,4
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,25	1,15	0,95	0,90	0,91	1,3	1,28
Cholestérol libre g/l sérum	0,65	0,77	0,92	1,07	1,16	0,55	1,12
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,66	0,59	0,50	0,45	0,43	0,70	0,53
Phospholipides g/l sérum	3,14	3,87	3,64	4,13	3,39	2,86	2,72
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,60	0,49	0,51	0,47	0,61	0,65	0,88
Kunkel (Un. Vernes)	25,8	29,8	27,6	21,6	20	16,6	19
Burstein (Un. Vernes)	5,8	5,6	6,2	6	5,4	6,6	6,8

Tableau XIX

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN B_2

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT					
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours	90 jours
Cholestérol total g/l sérum	2,06	2,05	1,95	1,27	2,67	1,84	2,7
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,37	1,65	1,1	0,87	1,80	1,47	1,37
Cholestérol libre g/l sérum	0,69	0,4	0,85	0,4	0,87	0,37	1,33
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,66	0,80	0,56	0,68	0,67	0,79	0,50
Phospholipides g/l sérum	3,29	4,27	4,3	3,85	4,27	3,36	3,83
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,62	0,48	0,45	0,33	0,62	0,54	0,70
Kunkel (Un. Vernes)	35	34	23	21	20	21	21
Burstein (Un. Vernes)	6	6	7,4	6,2	6,6	8	9,4

TABLEAU XX

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN B₃

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT					
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours	90 jours
Cholestérol total g/l sérum	2,47	2,12	1,80	1,87	1,87	1,85	2,3
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,5	1,05	0,85	0,85	0,72	1,21	1,31
Cholestérol libre g/l sérum	0,97	1,07	0,95	1,02	1,15	0,64	0,99
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,60	0,49	0,47	0,45	0,38	0,65	0,57
Phospholipides g/l sérum	3,59	4,06	3,03	4,13	2,72	3,24	2,58
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,68	0,52	0,59	0,45	0,68	0,57	0,88
Kunkel (Un. Vernes)	33	22,4	24,4	21,2	22,2	23,6	23,4
Burstein (Un. Vernes)	4,2	9	8,4	8	7	7,8	6

TABLEAU XXI

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN B4

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT					
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours	90 jours
Cholestérol total g/l sérum	1,72	2,12	2,2	1,96	1,90	2,2	2,52
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,3	1,07	1,27	0,75	0,95	1,05	1,54
Cholestérol libre g/l sérum	0,42	1,05	0,93	1,21	0,95	1,15	0,98
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,75	0,50	0,57	0,38	0,5	0,47	0,61
Phospholipides g/l sérum	3,40	2,89	4,02	3,57	3,52	3,03	3,94
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,50	0,73	0,54	0,54	0,53	0,7	0,63
Kunkel (Un. Vernes)	27,2	38.6	35	35,6	33,8	50,4	49,6
Burstein (Un. Vernes)	8,2	7,6	7	7,8	7,6	7,4	6,4

TABLEAU XXII

BILAN LIPIDIQUE - VALEURS MOYENNES

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT					
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours	90 jours
Cholestérol total g/l sérum	2,03	2,05	1,95	1,76	2,12	1,93	2,48
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,35	1,23	1,04	0,84	1,09	1,25	1,37
Cholestérol libre g/l sérum	0,68	0,82	0,91	0,92	1,03	0,68	1,11
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,66	0,59	0,53	0,47	0,51	0,65	0,55
Phospholipides g/l sérum	3,35	3,77	3,74	3,92	3,47	3,12	3,26
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,6	0,55	0,52	0,44	0,61	0,61	0,75
Kunkel (Un. Vernes)	30,2	31,2	27,5	24,8	24	27,9	28,2
Burstein (Un. Vernes)	6,05	7,05	7,2	7	6,6	7,4	7,1

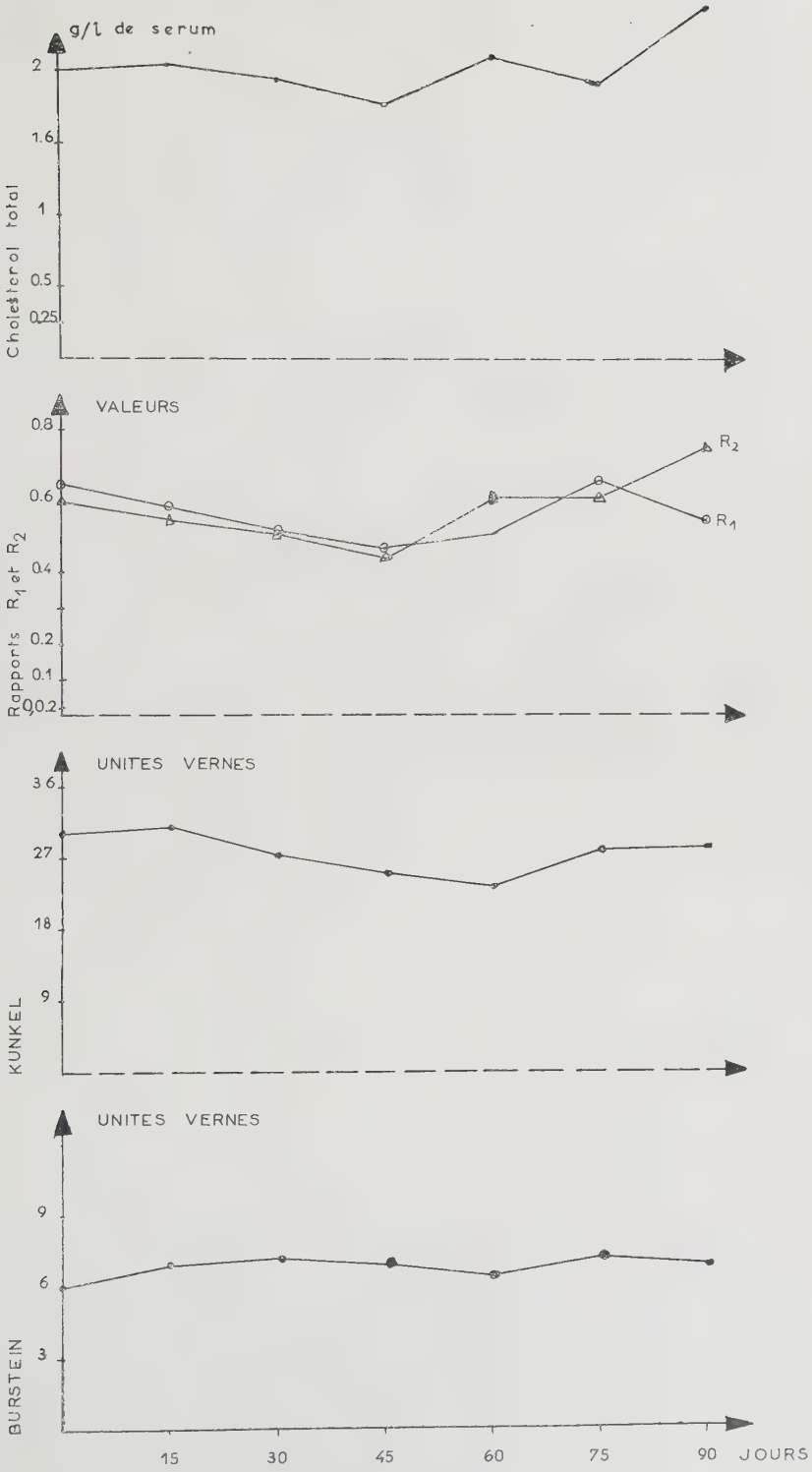


FIGURE N° 4

Variations des tests d'exploration du métabolisme lipido-protidique durant le traitement au carbamate de methyl-pentynol.

TABLEAU XXIII

ELECTROPHORESE DU CHIEN B1

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

TESTS	PROTEINES					LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Traitement	47	7	13	29	4	71	29
Après 15 jours de traitement	46	5	12	29	8	37	63
Après 30 jours de traitement	34	8,5	15	34,5	8	32	68
Après 45 jours de traitement	34,5	14	12	32,5	7	48	52
Après 60 jours de traitement	42,5	13,5	12,5	21	10,5	50	50
Après 75 jours de traitement	29,5	14	18	21	17,5	64	36
Après 90 jours de traitement	25,5	5,5	13,5	36	19,5	46	54

TABLEAU XXIV

ELECTROPHORESE DU CHIEN B_2

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

TESTS	PROTEINES					LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Traitement	47,5	6	12,5	27	7	68	32
Après 15 jours de traitement	45	7	12	28	8	43,5	56,5
Après 30 jours de traitement	32	10,5	11	31	15,5	51,5	48,5
Après 45 jours de traitement	23	10	14	39,5	13,5	39	61
Après 60 jours de traitement	28	9	7,5	38,5	17	66	34
Après 75 jours de traitement	26,5	10	22	25	16,5	48	52
Après 90 jours de traitement	18	11,5	17	29	24,5	55	45

TABLEAU XXV

ELECTROPHORESE DU CHIEN B3

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

TESTS	PROTEINES					LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Traitement	49	7	10	27	7	59	41
Après 15 jours de traitement	36,5	9	17,5	30	7	63	37
Après 30 jours de traitement	33	10	18	31	8	52,5	47,5
Après 45 jours de traitement	33,5	16,5	12,5	30,5	7	49	51
Après 60 jours de traitement	33	16,5	17,5	27,5	5,5	53	47
Après 75 jours de traitement	33	22	9,5	27	8,5	53	47
Après 90 jours de traitement	26,5	11,5	16,5	32	13,5	66	34

TABLEAU XXVI

ELECTROPHORESE DU CHIEN B4

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

TESTS	PROTEINES					LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Traitement	58	2	11	19,5	9,5	61	39
Après 15 jours de traitement	41,5	7,5	18,5	24	8,5	46	54
Après 30 jours de traitement	28,5	8,5	20	35,5	7,5	62	38
Après 45 jours de traitement	39	15	18	19	9	54	46
Après 60 jours de traitement	36,5	11,5	14	28	10	57	43
Après 75 jours de traitement	27,5	14	18	28	12,5	62,5	37,5
Après 90 jours de traitement	28	12	19	26	15	60	40

TABLEAU XXVII

ELECTROPHORESE - RESULTATS MOYENS

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

TESTS	PROTEINES					LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Traitement	50,5	5,5	11,5	25,5	7	64	36
Après 15 jours de traitement	42	7	15	28	8	47,5	52,5
Après 30 jours de traitement	32	9,5	16	33	9,5	49,5	50,5
Après 45 jours de traitement	32,5	14	14	30,5	9	47,5	52,5
Après 60 jours de traitement	35	12,5	13	28,5	11	56,5	43,5
Après 75 jours de traitement	29	15	17	25	14	57	43
Après 90 jours de traitement	24,5	10	16,5	31	18	56,5	43,5

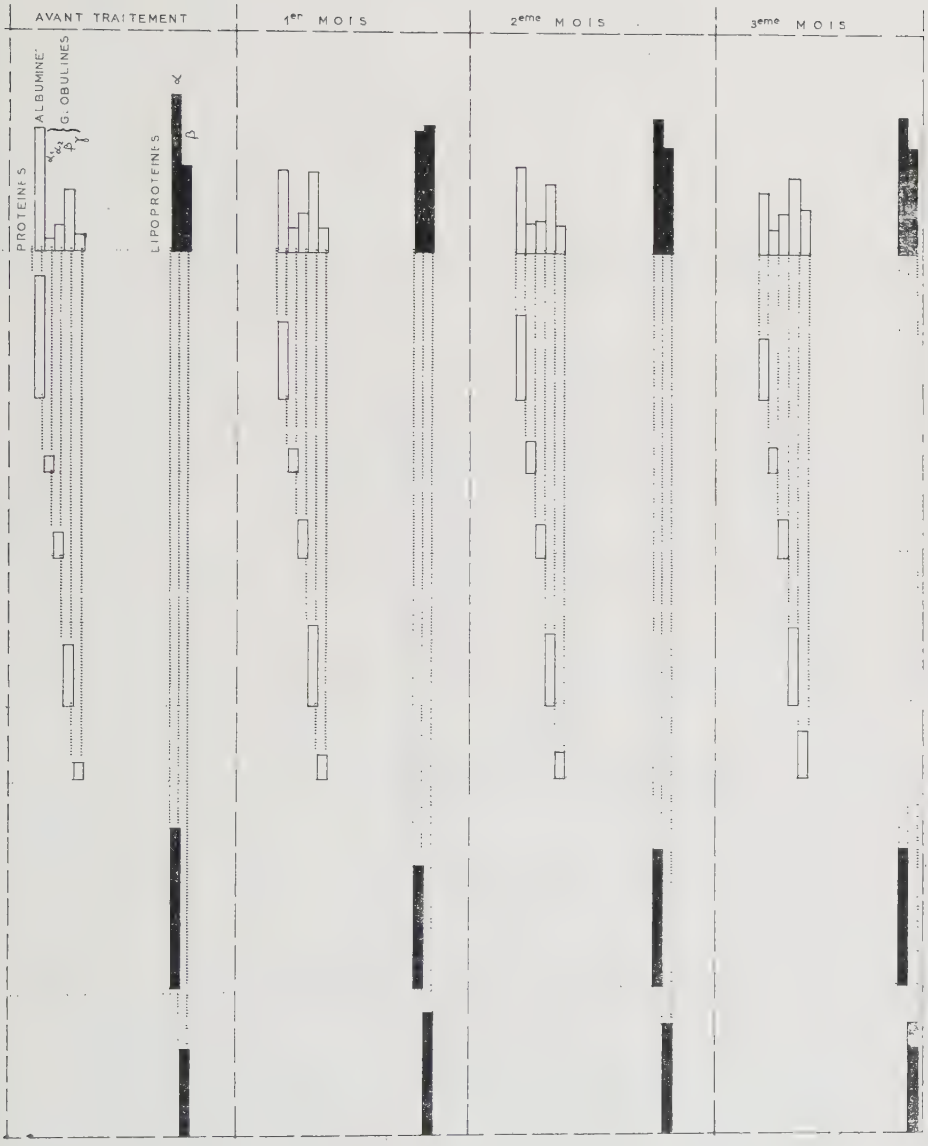


FIGURE N° 5
Variations des bilans électrophorétiques
durant le traitement au carbamate de methyl-pentynol.

TABLEAU XXVIII

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN B.

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT																	
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours			90 jours		
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V
2'	90	100	90	100	0	98	108,8	+ 8,8				91,2	101,3	+ 1,3	102	113,3	+ 13,3	92,8	103,1	+ 3,1
10'	14	15,5	26,1	29	+13,5	30	33,3	+17,8	39	43,3	+27,8	42	46,6	+ 31,1	38	42,2	+26,7	26,1	29	+ 13,5
20'	6	6,6	19,8	22	+15,4	22,2	24,6	+18	31,5	35	+28,4	33,4	37,1	+ 30,5	30,8	34,2	+ 27,6	25,8	28,6	+ 22
40'	4,2	4,6	11,9	13,2	+ 8,6	13	14,4	+ 9,8	21,6	24	+ 19,4	21,2	23,5	+ 18,9	22	24,4	+ 19,8	22,3	24,7	+ 20,1
60'	2,8	3,1	8,1	9	+ 5,9	10,3	11,4	+ 8,3	15	16,6	+ 13,5	14,6	16,2	+ 13,1	16,2	18	+ 14,9	22,4	24,8	+ 21,7

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum.

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

Tableau XXIX

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN B2

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT																	
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours			90 jours		
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V
2'	78	100	98,4	126,1	+26,1	86 4	110,6	+10,6	92,8	118,9	+18,9	86,7	111,1	+11,1	80	102,5	+ 2,5	96,8	124,1	+24,1
10'	10	12,8	38,4	49,2	+36,4	42,3	54,2	+ 41,4	55,2	70,7	+57,9	36,6	46,9	+34,1	45,6	58,4	+ 45,6	52	66,6	+ 53,8
20'	5	6,4	26,2	33,5	+ 27,1	34,8	44,6	+38,2	43,8	56,1	+ 49,7	23,4	30	+23,6	28,6	36,6	+ 30,2	48,3	61,9	+55,5
40'	3,4	4,3	18,6	23,8	+ 19,5	25	32	+27,7	31	39,7	+35,4	19,2	24,6	+20,3	19,6	25,1	+20,8	33,3	42,6	+ 38,3
60'	2,1	2,6	10,3	13,2	+10,6	17,2	22	+19,4	25	32	+29,4	14,4	18,4	+ 15,8	15,8	20	+ 17,4	30	38,4	+ 35,8

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum.

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

TABLEAU XXX

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN B.

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT																	
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours			90 jours		
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V
10'	95	100	97,6	102,7	+ 2,7				100	105,2	- 5,2	100	105,2	+ 5,2	106	111,5	+ 11,5	98,8	104	+ 4
20'	16	16,8	29,4	30,9	+ 14,1	30,9	32,5	+ 15,7	30,9	32,5	+ 15,7	46,5	48,9	+ 32,1	33	34,7	+ 17,9	33,6	35,3	+ 18,5
40'	7,5	7,8	26,6	28	+ 20,2	27,6	29	+ 21,2	28,8	30,3	+ 22,5	32,6	34,3	+ 26,5	29,2	30,7	+ 22,9	28,4	29,8	+ 22
60'	4	4,2	22,4	23,5	+ 19,3	25,2	26,5	+ 22,3	28,4	29,8	+ 25,6	30,6	32,2	+ 2,8	26,6	28	+ 23,8	21,3	22,4	+ 18,2
	2,5	2,6	18,7	19,6	+ 17	18,6	19,5	+ 16,9	19	20	+ 17,4	21,4	22,5	+ 19,9	20,2	21,2	+ 18,6	16,8	17,6	+ 15

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum.

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

Tableau XXXI

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN B4

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT																	
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours			90 jours		
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V
2'	84	100	96	114,2	+ 14,2				96	114,2	+ 14,2	104	123,8	+ 23,8	111,2	132,3	+ 32,3	116,8	139	+ 39
10'	8,4	10	21	25	+ 15	18,6	22,1	+ 12,1	23,7	28,2	+ 18,2	25,2	30	+ 20	27,6	32,8	+ 22,8	49,6	59,2	+ 49,2
20'	4	4,7	18	21,4	+ 16,7	12	14,2	+ 9,5	15,6	18,5	+ 13,8	21,4	25,4	+ 20,7	23,2	27,6	+ 22,9	40,2	47,8	+ 43,1
40'	3	3,5	12,4	14,7	+ 11,2	10	11,9	+ 8,4	12,9	15,3	+ 11,8	14,6	17,3	+ 13,8	19,8	23,5	+ 20	31,5	37,5	+ 34
60'	1,6	1,9	9	10,7	+ 8,8	8,6	10,2	+ 8,3	12,5	14,8	+ 12,9	12,9	15,3	+ 13,4	15	17,7	+ 15,8	30,4	36,1	+ 34,2

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum.

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

Tableau XXXII
EPREUVE A LA B.S.P. - RESULTATS MOYENS

Carbamate de Méthyl-pentynol : 0,060 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Trait.	TRAITEMENT											
		15 jours		30 jours		45 jours		60 jours		75 jours		90 jours	
	% de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention
2'	100	110,2	+10,2	109,7	+ 9,7	112,7	+12,7	110,3	+10,3	114,9	+14,9	117,5	+17,5
10'	13,7	33,5	+19,8	35,5	+21,8	43,6	+29,9	43,1	+29,4	42	+28,3	47,5	+33,8
20'	6,3	26,2	+19,9	28,1	+21,8	34,9	+28,6	31,7	+25,4	32,2	+25,9	42	+35,7
40'	4,1	18,8	+14,7	21,2	+17,1	27,2	+23,1	24,4	+20,3	25,2	+21,1	31,8	+27,7
60'	2,5	13,1	+10,6	15,7	+13,2	20,8	+18,3	18,1	+15,6	19,2	+16,7	29,2	+26,7

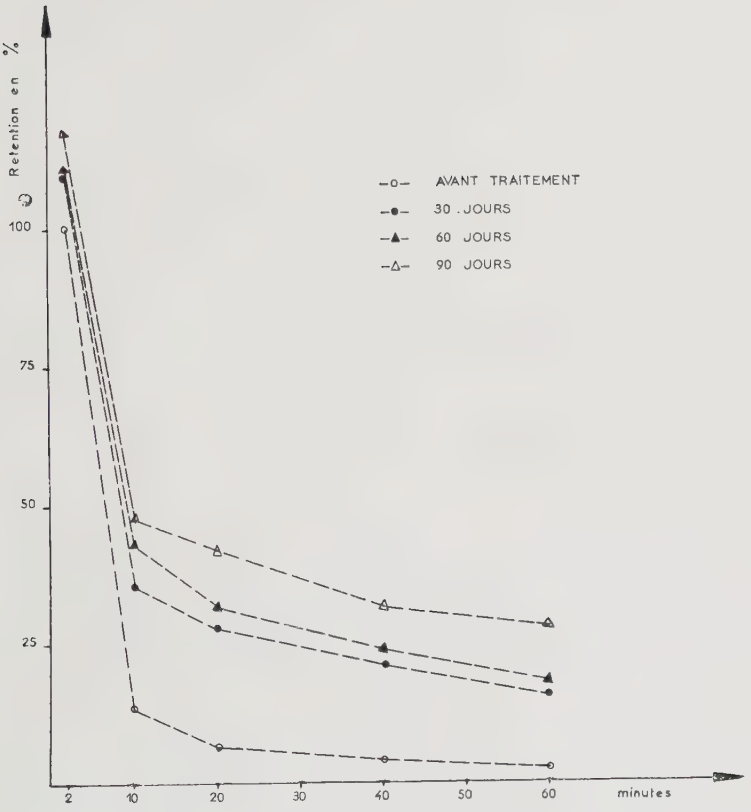


FIGURE N° 6

Courbes des variations de rétention de la B.S.P. aux diverses phases du traitement par le carbamate de methyl-pentynol.

Conclusions expérimentales.

Cette forte dose de carbamate de méthyl-pentynol amortit légèrement la réactivité de l'animal ; elle provoque un début de somnolence qui ne s'atténue pas ou guère avec la poursuite du traitement ; il en résulte une légère anorexie et une chute sensible du poids des animaux durant l'essai (amaigrissement de l'ordre de 30 %).

La bilirubinémie ne paraît pas influencée dans des limites pathologiques.

La cholestérolémie subit une légère augmentation en fin d'essai. Les variations du rapport $R_1 = \frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ qui amorce un léger fléchissement, signaleraient également un début de déséquilibre lipidique, mais celles du rapport $R_2 = \frac{\text{cholestérol total}}{\text{phospholipides}}$, des tests de Kunkel et de Burstein ne le confirment pas.

Tout comme pour le méprobamate, les analyses électrophorétiques et l'épreuve à la B.S.P. donnent davantage de renseignements et décèlent un début d'atteinte hépatique que les autres explorations biochimiques, par manque de sensibilité et de spécificité, n'avaient pas encore signalée.

En effet :

Les perturbations de l'équilibre protidique : net fléchissement des albumines avec augmentation concomitante de toutes les fractions globuliniques, en particulier des γ et des α (surtout α_1), signent un dysfonctionnement hépatique.

La rétention de la B. S. P., déjà évidente après deux semaines de traitement, s'accroît encore pour atteindre des valeurs assez élevées en fin d'essai.

Nous dégagerons donc de ce faisceau de résultats, la notion d'une agressivité hépatique, sans doute légère puisque tous les tests que nous avons retenus ne la décèlent pas, mais

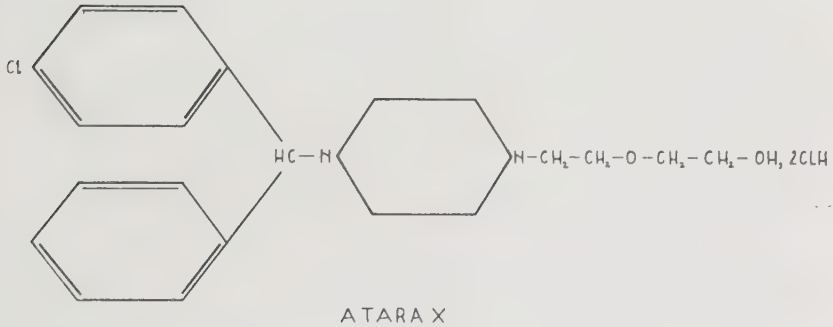
les plus aptes à dépister un trouble à son début l'ont démontré de façon suffisamment nette pour qu'on la prenne en considération.

Il est vrai que nos conditions expérimentales étaient choisies de façon à se révéler favorables à l'apparition d'une altération des fonctions hépatiques. Notre but est ainsi atteint et nous estimerons que cette dose s'inscrit dans une zone thérapeutique d'exception. Ce qui laisse tout de même à ce dérivé une marge satisfaisante d'utilisation.

CHAPITRE V

INFLUENCE DU CHLORHYDRATE D'HYDROXYZINE SUR LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE

Le chlorhydrate d'hydroxyzine ou chlorhydrate de -1 chlorbenzhydryl 4 [2 (2 hydroxy éthoxy) éthyl] diéthylène diamine, a pour formule :



ATARAX

ce tranquillisant est donc le représentant d'une famille chimique très différente de celles des deux premiers dérivés expérimentés dans ce travail.

A) RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES.

Dès 1956, Heuger et coll. (62), Coirault et coll. (30). puis Levis et coll. (77), déterminent la toxicité pour le Rat, la Souris; leurs observations pharmacologiques ne font état que d'exceptionnels accidents tels qu'asthénie. Certains préconisent cependant une surveillance hématologique. P'an et Gardocki (92) continuent cette étude et la complètent par une expérimentation sur le Singe.

Les recherches pharmacologiques ont dès lors réalisé une large exploration de toutes les activités de ce dérivé, non seulement sur le système nerveux mais aussi dans tous les autres secteurs physiologiques (25, 48, 65, 66, 87, 95, 98, 99).

Les observations cliniques font état d'une bonne tolérance générale ; nous n'en citons que quelques-unes : Farah et coll. (41), Coirault et coll. (30), Craft (33), Lancy (74), Schram (105), Santos et Under (104), etc...

Peremons (93) et Shalowitz (108) précisent même qu'un traitement prolongé ne perturbe pas les fonctions hépatiques.

Cependant l'asthénie signalée par Levis chez l'animal est notée en clinique par Henne (61) ; mais ce fait est rare. De même, un cas d'hypersensibilité fait l'objet d'un rapport de Cohen (28).

Ces renseignements bibliographiques nous conduisent donc à supposer pour le chlorhydrate d'hydroxyzine une bonne tolérance. Mais les accidents hépatiques enregistrés avec certaines substances neurotropes, la chlorpromazine en particulier, nous incitent tout de même à entreprendre une étude approfondie des répercussions éventuelles sur le fonctionnement hépatique ; nous choisissons une posologie beaucoup plus forte que celle retenue en thérapeutique afin de préciser les limites de tolérance.

B) RECHERCHES PERSONNELLES.

La tolérance générale à ce tranquillisant se démontrant satisfaisante, la fixation de la dose maximale clinique, base de notre calcul, n'a pas été facilitée, car cette dose varie considérablement suivant le cas pathologique considéré.

Après divers essais de doses, que nos calculs avaient établi à des valeurs s'étalant de 0,030 à 0,010 g/kg Chien, c'est cette dernière dose que nous avons retenue afin de permettre à nos animaux de conserver pleinement leur réactivité d'état vigile et de ne pas démontrer d'anorexie qui nuirait à leur bonne condition physiologique.

Ces divers essais nous ont interdit de consacrer un trop grand nombre d'animaux à chaque série expérimentale. Celle

que nous avons définitivement retenue pour nos épreuves biologiques ne comportait de ce fait que trois Chiens : C_1, C_2, C_3.

Les animaux ont donc reçu quotidiennement le chlorhydrate d'hydroxyzine, *per os*, à la dose de 0,010 g/kg Chien, pendant deux mois et demi.

Ici aussi les résultats seront présentés selon le plan établi pour les autres essais :

— variation du poids : tableau XXXIII ;

— tests d'exploration du métabolisme lipidique :
résultats individuels, tableaux XXXIV, XXXV, XXXVI,
moyenne des résultats, tableau XXXVII.
représentation graphique figure n° 7.

— analyses électrophorétiques :
résultats individuels, tableaux XXXVIII, XXXIX-XL.
moyenne des résultats, tableau XLI
représentation graphique figure n° 8.

— épreuve à la bromosulfone-phtaléine :
résultats individuels, tableaux XLII, XLIII, XLIV.
moyenne des résultats, tableau XLV.
représentation graphique, figure n° 9.

TABLEAU XXXIII

POURCENTAGE DES VARIATIONS DE POIDS

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

CHIENS	Avant Traitement	TRAITEMENT									
		Après 15 jours		Après 30 jours		Après 45 jours		Après 60 jours		Après 75 jours	
	Poids en kg	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V
C_1	10,7	10,4	— 2,9	11,4	+6,5	12	+ 12,1	13	+ 21,4	13	+ 21,4
C_2	17,6	17	— 3,5	16,5	—6,3	16	— 9,1	14,8	— 16	13,4	— 23,9
C_3	17,4	17,8	+ 2,2	17,8	+2,2	18	+ 3,4	18,2	+ 4,5	18,4	+ 5,7
		— 1,4		+ 0,8		+ 2,1		+ 3,3		+ 1	

TABLEAU XXXIV

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN C₁

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT				
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours
Cholestérol total g/l sérum	2,77	2,67	2,97	2,4	2,68	3,17
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,8	1,9	2,02	1,57	1,45	1,53
Cholestérol libre g/l sérum	0,97	0,77	0,95	0,83	1,23	1,64
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,64	0,71	0,68	0,65	0,54	0,48
Phospholipides g/l sérum	5,45	4,37	4,27	4,81	4,29	4,27
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,50	0,61	0,69	0,49	0,62	0,74
Kunkel (Un. Vernes)	51	49	66	32	30	30
Burstein (Un. Vernes)	11	7	7	8	5	6

TABLEAU XXXV

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN C.

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT				
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours
Cholestérol total g/l sérum	1,45	1,52	1,5	2,05	2,57	2,52
Cholestérol estérifié g/l sérum	0,61	1,05	1,1	1,1	1,02	0,98
Cholestérol libre g/l sérum	0,84	0,47	0,4	0,95	1,55	1,54
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,42	0,69	0,73	0,53	04,0	0,39
Phospholipides g/l sérum	3,29	3,40	2,86	3,02	3,99	3,38
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,44	0,44	0,52	0,67	0,64	0,74
Kunkel (Un. Vernes)	16	21	24	39	30	21
Burstein (Un. Vernes)	5	5	5	7	6	8

TABLEAU XXXVI

BILAN LIPIDIQUE DU CHIEN C3

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT				
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours
Cholestérol total g/l sérum	1,91	1,77	1,9	2,07	2,53	2,75
Cholestérol estérifié g/l sérum	0,85	1,22	1,38	1	1,27	1,57
Cholestérol libre g/l sérum	1,06	0,55	0,52	1,07	1,26	1,18
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,44	0,68	0,72	0,48	0,48	0,57
Phospholipides g/l sérum	3,85	3,31	3,71	3,88	3,80	3,87
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,49	0,53	0,53	0,53	0,65	0,71
Kunkel (Un. Vernes)	28	55	78	50	56	48
Burstein (Un. Vernes)	5	3	5	6	8	6

TABLEAU XXXVII

BILAN LIPIDIQUE - VALEURS MOYENNES

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

TESTS	Avant Traitement	TRAITEMENT				
		15 jours	30 jours	45 jours	60 jours	75 jours
Cholestérol total g/l sérum	2	1,98	2,12	2,17	2,59	2,81
Cholestérol estérifié g/l sérum	1,08	1,39	1,5	1,22	1,24	1,36
Cholestérol libre g/l sérum	0,95	0,59	0,62	0,95	1,34	1,45
$R_1 = \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$	0,50	0,69	0,71	0,55	0,47	0,47
Phospholipides g/l sérum	4,19	3,69	3,61	3,90	4,02	3,84
$R_2 = \frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Phospholipides}}$	0,47	0,52	0,58	0,56	0,63	0,73
Kunkel (Un. Vernes)	31,6	41,6	56	40,3	38,6	33
Burstein (Un. Vernes)	7	5	5,3	7	6,3	6,6

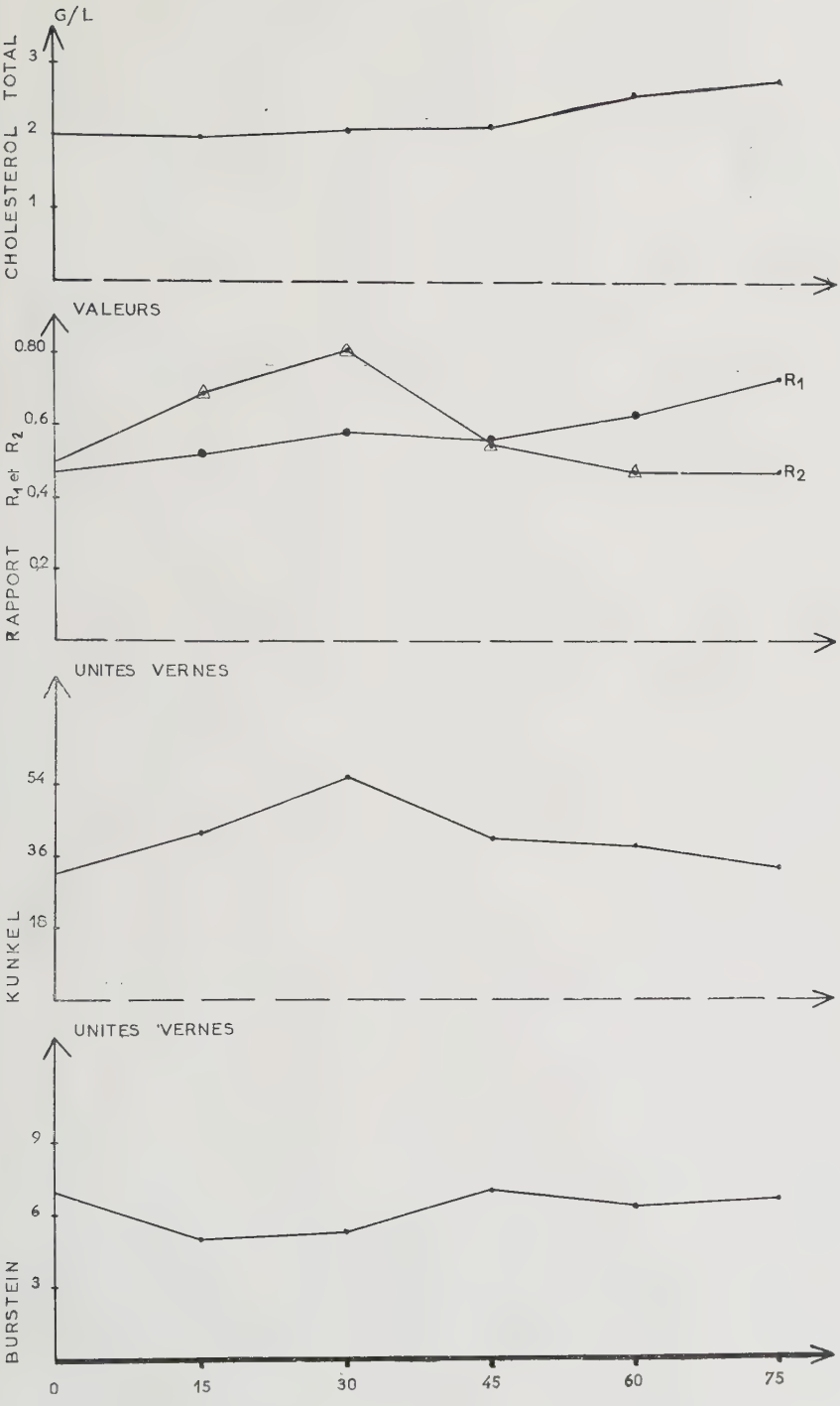


FIGURE N° 7
Variations des tests d'exploration du métabolisme lipido-protidique durant le traitement au chlorydrate d'hydroxyzine.

TABLEAU XXXVIII

ELECTROPHORESE DU CHIEN C.

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

TESTS		PROTEINES				LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Trait.	38	7,5	9,5	37,5	7,5	66	34
Après 15 jours de traitement	35	10,5	13,5	33	8	58	42
Après 30 jours de traitement	38	9	10,5	35	7,5	60,5	39,5
Après 45 jours de traitement	39,5	10	13	27,5	10	55	45
Après 60 jours de traitement	42,5	8	13	28,5	8	64,5	35,5
Après 75 jours de traitement	39,5	8	12,5	32	8	55	45

TABLEAU XXXIX

ELECTROPHORESE DU CHIEN C_2

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

TESTS		PROTEINES				LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Trait.	34,5	6	11,5	32,5	15,5	65	35
Après 15 jours de traitement	35	10,5	13,5	33	8	58	42
Après 30 jours de traitement	30,5	4	13,5	35	7	70	30
Après 45 jours de traitement	35,5	4,5	16,5	30	13,5	67	33
Après 60 jours de traitement	35	9,5	18,5	30	7	66	34
Après 75 jours de traitement	37	8	14	28,5	12,5	48	52

TABLEAU XL

ELECTROPHORESE DU CHIEN C.

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

TESTS		PROTEINES				LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Trait.	42	10	13	24,5	10,5	68,5	31,5
Après 15 jours de traitement	43,5	7,5	14	28,5	6,5	58	42
Après 30 jours de traitement	37,5	10	15	27	10,5	85,5	14,5
Après 45 jours de traitement	29	8	16,5	34,5	12	65	35
Après 60 jours de traitement	36,5	15	13,5	27,5	7,5	70	30
Après 75 jours de traitement	38	8	11	33	10	42	58

TABLEAU XLI

ELECTROPHORESE - RESULTATS MOYENS

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

TESTS		PROTEINES				LIPOPROTEINES	
	Albumine %	Globulines %					
		α_1	α_2	β	γ	α	β
Avant Trait.	38	8	11,5	31,5	11	66,5	33,5
Après 15 jours de traitement	37,5	9,5	14	31,5	7,5	58	42
Après 30 jours de traitement	36	8	13,5	33,5	9	72	28
Après 45 jours de traitement	34,5	7,5	15,5	30,5	12	62,5	37,5
Après 60 jours de traitement	38	11	15	28,5	7,5	67	33
Après 75 jours de traitement	38	8	12,5	31	10,5	51,5	48,5

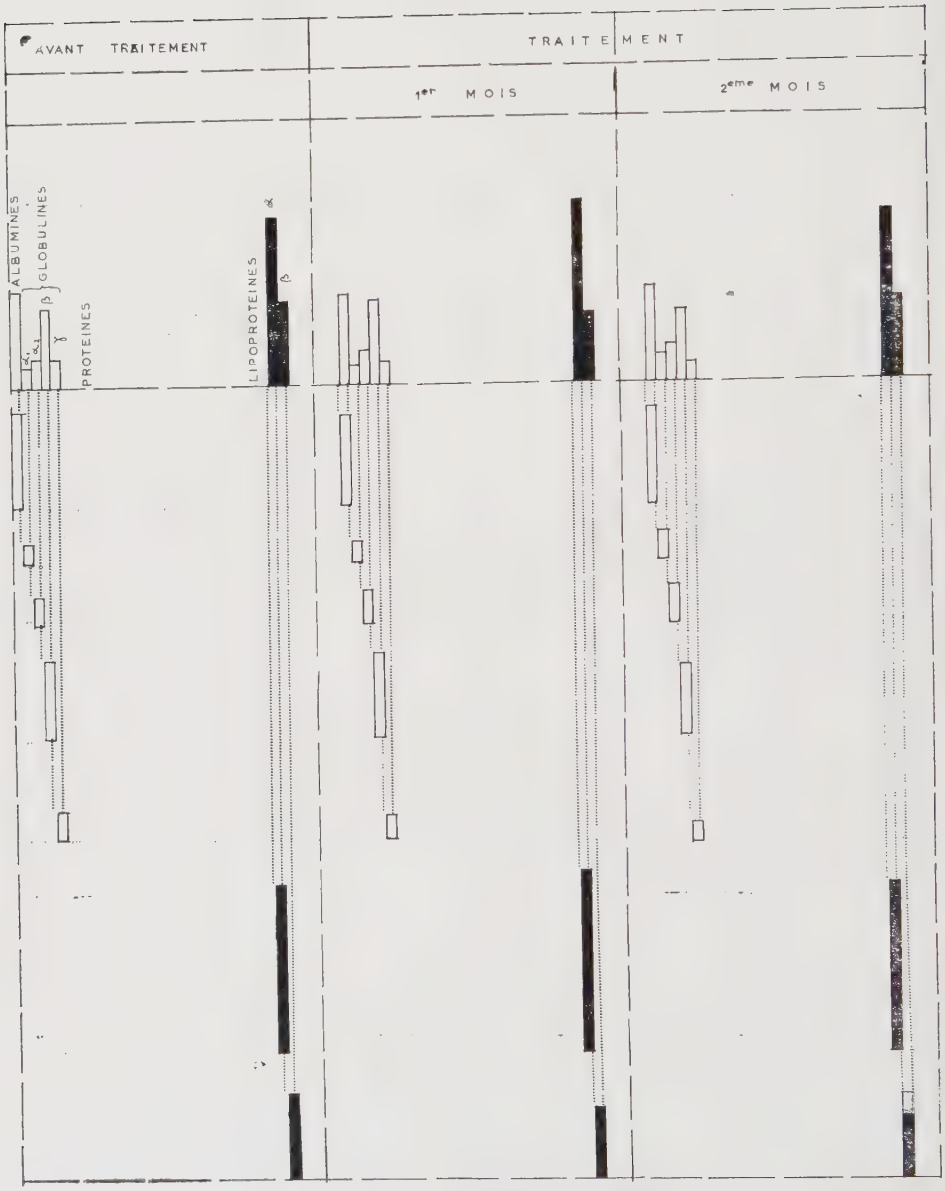


FIGURE N° 8
Variations des bilans électrophorétiques
durant le traitement au chlorydrate d'hydroxyzine.

TABLEAU XLII

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN C.

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT															
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours			
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	
2'	112	100	115	102,6	+ 2,6	113,2	101	+ 1	116,2	103,7	+ 3,7	114,3	102	+ 2	112,5	100,4	+ 0,4	
10'	37	33	38,5	34,5	+ 1,5	37,8	33,7	+ 0,7	37	33	0	42	37,5	+ 4,5	42,5	37,9	+ 4,9	
20'	20	17,8	21,5	19,1	+ 1,3	22,8	20,3	+ 2,5	25,6	22,8	+ 5	24,3	21,6	+ 3,8	23	20,5	+ 2,7	
40'	10,3	9,1	11,7	10,4	+ 1,3	11,4	10,1	+ 1	13	11,6	+ 2,5	12,5	11,1	+ 2	11,8	10,5	+ 1,4	
60'	6,6	5,8	8,9	7,9	+ 2,1	9,5	8,4	+ 2,6	9	8	+ 2,2	7,8	6,9	+ 1,1	8	7,1	+ 1,3	

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum.

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

TABLEAU XLIII

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN C_2

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT															
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours			
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	
2'	98	100	98,4	100,4	+ 0,4	114,4	116,6	+16,6	115,2	117,5	+17,5	100	102	+ 2	116	118,3	+18,3	
10'	25	25,5	28,2	28,7	+ 3,2	34,5	35,2	+ 9,7	35,4	36,1	+10,5	32,+	33	+ 7,5	32,1	32,7	+ 7,2	
20'	11,5	11,7	11,5	11,7	0	17,4	17,7	+ 6	27,6	28,1	+16,4	19,8	20,2	+ 8,5	19,3	19,6	+ 7,9	
40'	7	7,1	7,5	7,6	+ 0,5	11,2	11,4	+ 4,3	22,8	23,2	+ 16,1	15,6	15,9	+ 8,8	15	15,3	+ 8,2	
60'	4,4	4,5	5	5,1	+ 0,6	7	7,1	+ 2,6	14,4	14,7	+10,2	8,6	8,7	+ 4,2	8,9	9	+ 4,5	

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum.

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

TABLEAU XLIV

EPREUVE A LA B.S.P. DU CHIEN C3

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Traitement		TRAITEMENT															
			15 jours			30 jours			45 jours			60 jours			75 jours		
	C	R	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V
2'	119	100	119	100	0	132,8	111,5	+11,5	119	100	0	124	104,2	+ 4,2	120	103,8	+ 0,8
10'	42	35,3	42,5	35,7	+ 0,4	44,4	37,3	+ 2	43	36,1	+ 0,8	45	37,8	+ 2,5	43	36,1	+ 0,8
20'	22	18,4	22,3	18,7	+ 0,3	24,9	20,9	+ 2,5	22,5	18,9	+ 0,5	24	20,1	+ 1,7	24,6	20,6	+ 2,2
40'	13	10,9	13,4	11,2	+ 0,3	17,9	15	+ 4,1	13,3	11,1	+ 0,2	15	12 6	+ 1,7	14,5	12,1	+ 1,2
60'	7,5	6,3	9	7,5	+ 1,2	15,5	13	+ 6,7	12,3	10,3	+ 4	11,8	9,9	+ 3,6	10	8,4	+ 2,1

C = Concentration de B.S.P. en mg/l sérum

R = % de rétention.

V = Variation de la rétention %.

TABLEAU XLV

EPREUVE A LA B.S.P. - RESULTATS MOYENS

Chlorhydrate d'Hydroxyzine : 0,010 g/kg

Moment du prélèvement	Avant Trait.	TRAITEMENT									
		15 jours		30 jours		45 jours		60 jours		75 jours	
	Rétention % de	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention	% de Rétention	Variation de Rétention
2'	100	101	+ 1	109,7	+ 9,7	107	+ 7	102,7	+ 2,7	106,5	+ 6,5
10'	31,2	32,9	+ 1,7	35,4	+ 4,2	35	+ 3,8	36,1	+ 4,9	35,5	+ 4,3
20'	15,9	16,5	+ 0,6	19,6	+ 3,7	23,2	+ 7,3	20,6	+ 4,7	20,2	+ 4,3
40'	9	9,7	+ 0,7	12,1	+ 3,1	15,3	+ 6,3	13,2	+ 4,2	12,6	+ 3,6
60'	5,5	6,8	+ 1,3	9,5	+ 4	11	+ 5,5	8,5	+ 3	8,1	+ 2,6

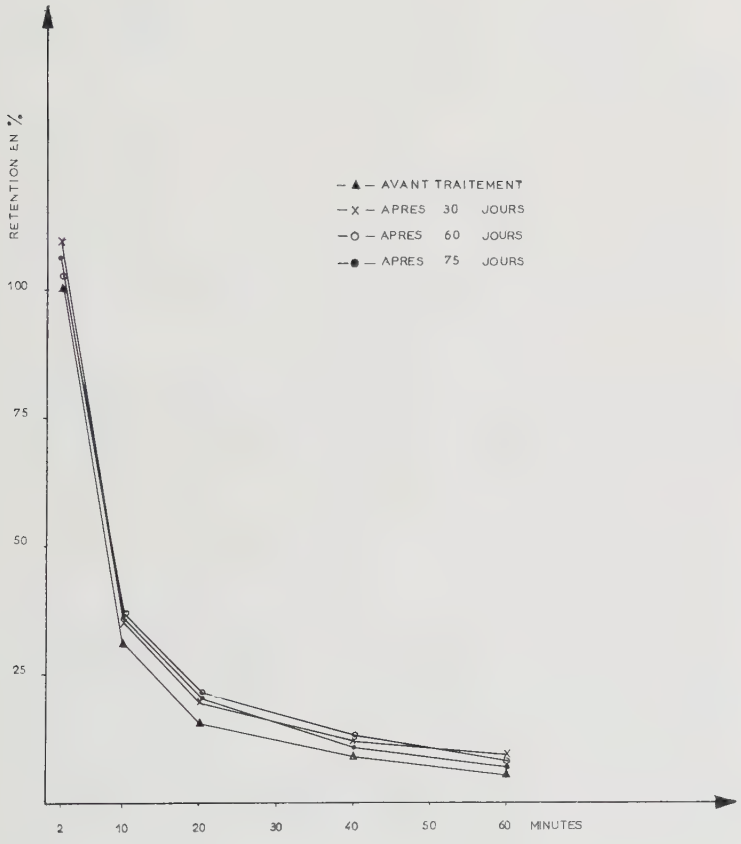


FIGURE N° 9

Courbes des variations de rétention de la B.S.P. aux diverses phases du traitement par le chlorhydrate d'hydroxyzine.

Conclusions expérimentales.

Le chlorhydrate d'hydroxyzine, à la dose de 0,010 g/kg, se révèle, à priori, bien toléré par les trois Chiens. Il ne provoque aucune somnolence ; le poids moyen des animaux demeure en palier et témoigne d'un bon état physiologique.

La bilirubinémie n'a jamais atteint un taux pathologique.

La cholestérolémie s'élève assez sensiblement mais le rapport $R_1 = \frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ ne varie guère.

De même les phospholipides ne sont pas augmentés, aussi le rapport $R_2 = \frac{\text{cholestérol total}}{\text{phospholipides}}$, s'élève. Le déséquilibre lipidique ainsi signalé est discret; cependant les variations initiales du test de Kunkel semblent le souligner.

Les résultats de ces premières déterminations biochimiques nous amènent donc à suspecter une amorce de dysfonctionnement hépatique, mais cette perturbation est très légère, puisque tous les tests ne la décèlent pas.

Les protéinogrammes ne sont guère influencés ; les lipoprotéines seules paraissent légèrement accrues et encore irrégulièrement.

La rétention de la B.S.P. est minime; elle se manifeste et s'accroît peu à peu durant l'essai; en fait les valeurs qu'elle atteint en fin d'expérience sont de l'ordre de 5 p. 100 et donc pratiquement négligeables.

Nous pourrons ainsi estimer que les tests hépatiques ne sont pas dans l'ensemble influencés par un traitement longtemps prolongé par le chlorhydrate d'hydroxyzine. Les quelques variations, d'ailleurs discordantes qui ont pu être enregistrées sont tellement faibles qu'elles sont ininterprétables et démontrent que ce dérivé à la dose de 0,010/kg, ne provoque aucune altération évidente du fonctionnement hépatique, mais qu'il s'agit sans doute d'une dose limite au-delà de laquelle on peut supposer, dans nos conditions expérimentales, il est vrai sévères, que se manifestera une perturbation des fonctions hépatiques.

CONCLUSIONS

Le retentissement hépatique de trois tranquillisants d'utilisation thérapeutique courante : le méprobamate, le carbamate de méthyl-pentynol et le chlorhydrate d'hydroxyzine, a été analysé sur un lot de onze Chiens soumis pendant deux à trois mois à un traitement mettant en œuvre de fortes doses de ces produits.

Durant cet essai de surcharge, des bilans d'explorations fonctionnelles ont été régulièrement effectués à quinze jours d'intervalle : exploration des fonctions excrétrice, métabolique (métabolisme lipido-protidique), chromopexique.

De l'ensemble des résultats expérimentaux, se dégage la notion qu'aux doses retenues et qui représentent le triple des doses maximales qui peuvent être préconisées en thérapeutique humaine, ces trois tranquillisants ne provoquent pas de sérieuses perturbations hépatiques ; en effet :

1° les réponses des tests d'exploration du métabolisme lipido-protidique sont variables et si elles sont défavorables, leur intensité est faible ;

2° pour apprécier cette atteinte, il faut avoir recours à des tests plus sensibles : ainsi l'étude électrophorétique qui signale un début de déséquilibre lipido-protidique et l'épreuve à la bromosulfonephtaléine, qui démontre un ralentissement de l'activité hépatique, parfois minime il est vrai.

Il ne s'agit donc, en général, que d'une atteinte légère et qui s'explique par nos conditions expérimentales, volontairement sévères. Elles nous permettent précisément de situer la limite d'agressivité qui nous paraît conférer à ces substances une satisfaisante et souvent large zone de tolérance hépatique.

Vu le Président de Thèse :

DELAS

Vu le Doyen :

LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 15 Mai 1961

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

(1) Agranoff (B.W.), Bradley (R.M.). — Determination and physiologic disposition of meprobamate. (*Proc. Soc. exper. biol. Med.*, 1957, 96, 1, 261).

(2) Badin (J.) et Schmitt (F.. — Estimation turbidimétrique de la β lipoprotéine par la méthode de Burstein. Spécificité de cette méthode. (*Ann. de Biol. Clin.*, 1957, 15, 7-9, 469).

(3) Barnes (J.). — Réactions toxiques dues au méprobamate. (*Journal of the Irish Medical Association*, 1958, 119).

(4) Bartholomew (A.A.), Marley (E.), Chappell (P.), Chambers (J.S.W.). — Methyl-pentynol carbamate and liver fonction. (*Lancet*, 1958, 7016, 346).

(5) Baylon (H.), Coirault (R.), Chambon (P.), Causse (R.). — Le méprobamate et ses indications en pathologie générale. (*Presse Médicale*, 1958, 64, 1438).

(6) Berger. — Propriétés pharmacologiques de 2 méthyl 2-n-propyl 1-3 propanediol dicarbamate, nouvel agent bloquant les connexions nerveuses. (*J. pharm. and exp. therap.*, 1954, 112, 413).

(7) Bizard (G.), Vanlerenberghe (J.). — Cholérèse et cholérétiques. (*J. physiologie*, 1956, 48, 2, 311).

(8) Blanc (B.). — Contribution à l'étude du méprobamate en gérontologie. (*Lyon Médical*, 1958, 48).

(9) Blumberg (A.G.), Rosett (H.L.), Dobrow (A.). — Severe hypotensive reaction following meprobamate overdosage. (*Ann. Intern. med.*, 1959, 51, 3, 607).

(10) Borrus (C.). — Etude de l'action du miltown (méprobamate) sur les états psychiatriques. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1955, 157, 30).

(11) Brachfeld (S.), Bell (E.C.). — Stomatitis and procitis as manifestations of meprobamate idiosyncrasy. (*J. Amer. med. ass.*, 1959, 169, 12, 1321).

(12) Brauer (R.W.), Pessotti (R.L.). — The removal of brosulphtalein from blood plasma by the liver of the Rat. (*J. Pharmacol.*, 1949, 97, 358).

(13) Brocher (M.A.), Drogue (M.) et Fath (A.). — L'emploi du méprobamate en obstétrique. (*Lyon Médical*, 1958, 18).

(14) Burstein (M.). — Pas de corrélation étroite entre test Burstein et Kunkel (*C.R. Acad. Sc.*, 1955, 241, 664).

(15) Burstein (M.) et Samaille (J.). — Sur la précipitation sélective des lipoprotéines β du sérum par l'héparine et les héparinoïdes de synthèse en présence du chlorure de calcium. (*J. phys.* 1957, 49, 83).

(16) Burstein (M.) et Samaille (J.). — Sur une nouvelle méthode de dosage des β lipoprotéines du sérum. (*Sem. des Hôp. de Paris, Path. et Biol.*, 1958, 34, 7-8, 541).

(17) Cagli (V.), Marinoni (G. F.). — Contributo alla conoscenza della disprotidemia nelle epatapatic : studio elettroforetico. (*Arch. patol. clin. med. Ital.*,, 1957, 33, 3, 177).

(18) Caminade. — Dosage du cholestérol libre par précipitation par le digitonoside : Méthode de Windaus - Caminade. (*Bull. Soc. chim. biol.*, 1922, 4, 601).

(19) Cantoni (L.), Taschini (P.). — Effeti tossici da prima introduzione di meprobamato. (*Atti. Soc. lombarda Sci. med. biol.*, 1957, 12, 2, 194).

(20) Cantarow (A.), Wirts (C. W.). — The effect of dog's bile, certain bile acids in indian ink on bilirubinemia and the excretion of bromsulfalein. (*Amer. S. digest. dis.*, 1943, 10, 261).

(21). Castaigne (A.). — Examens biologiques de routine destinés à l'étude des dyslipémies. (Extrait de *Toulouse Médical*, 1959, 1, 11).

(22) Chabrol (E.), Charonnat (R.), Busson (A.). — Technique de dosage de la bilirubinémie. (*Presse médicale*, 1932, 40, 193).

(23) Charkes (N. D.). — Méprobamate idiosyncrasy. Report of a case and review of the litterature. (*Arch. intern. Med. U.S.A.*, 1958, 102, 4, 584).

(24) Chauchard (P.) et Mazoue (H.). — Effets du carbamate de méthyl 3 pentyne 1 ol 3 sur les centres nerveux. (*C. R. des séances de Soc. biol.*, 1956, 150, 4, 679).

(25) Chauchard (P.) et Mazoue (H.). — Nouvelle contribution à l'étude expérimentale comparée des substances neuroleptiques. (*C. R. soc. biol.*, 1957).

(26) Thèse de M. Chaupin (Marseille, juin 1956). — Le méprobamate dans le traitement des névroses et des psychoses.

(27) Cohen (I.) and Archer (J.). — Liver fonction and hepatic complications in patients receiving chlorpromazine (*J.A.M.A.*, 1955, 159).

(28) Cohen (A. E.), Cohen (M. K.). — Hypersensitivity following ingestion of hydrozyzine in a meprobamate sensitive patient (*J. allergy U.S.A.*, 1958, 29, 6, 542).

29) Coirault (M. M.), Chambon, Shuller. — Constatations personnelles concernant certaines thérapeutiques dites tranquillisantes. (Extrait des *Echos de la Médecine*, 1956, 21).

(30) Coirault (R.), Shuller (E.), Perier (M.). — Un sédatif pour la pratique quotidienne : l'hydroxyzine. (*Presse Médicale Fr.*, 1956, 64, 95).

(31) Collomb, Milleto et Chaupin. — Le méprobamate dans le traitement des psychoses et des névroses. (*Rev. du prat.*, 1956, 1202).

(32) Cook (D.L.), Calvin (L. D.), Kahn (M.A.). — The use of the Cat in the bioassay of choleretic agents (*J. pharmacol.*, 1953, 109, 167).

(33) Craft (M.). — Tranquillizers : in mental deficiency : hydroxyzine (*J. mental. Sci. G. B.*, 1957, 103, 433, 855).

(34) Darraspen (E.), Florio (R.), Cottereau (P.), Lescure (F.). — Sur l'intérêt du rapport sérique cholestérol total sur phospholipides dans le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance hépatique du Chien (*Rev. pathol. gen. Physiol. clin. Fr.*, 1959, 59, 713, 1349).

(35) David (H.). — Experimentelle leberverinderungen nach Kurzfristiger und chonischer gabe von chlorpromazine. (*Z. ges. exper. Med. Dtsch.*, 1957, 128, 5, 471).

(36) Deicher (H.), Sansen (L.). — Das lipopherogramn der diagnostik der leberverfettung. (*Klin. Wschr. Dtsch.*, 1957, 35, 4, 174).

(37) Demeulenaere (L.), Wierme (R.J.). — L'électrophorèse sur papier des protéines dans les affections hépatobiliaires. Commentaire à propos de 1.847 examens avec une note sur l'électrophorèse en gélose. (*Acta gastro enterol. belg.*, 1959, 22, 11, 566).

(38) Ecalle (R.). — Etude expérimentale de l'influence de quelques barbituriques sur l'épreuve à la Bromosulfonephtaléine. (Thèse de Docteur en Pharmacie, 1961, Toulouse).

(39) Essig (C. F.). — Withdrowal convultions in dogs following chronic méprobamate intoxication. (*Arch. neurol. psychiatry U.S.A.*, 1958, 80, 414).

(40) Falcidieno (P.), Minola (G. C.). — Meprobamato metabolismo basale. Ricierche sperimentali sul ratto albino. (*Arch. Sci. méd. Ital.*, 1958, 106, 2, 312).

(41) Farah (L.) et collaborateurs. — Etude préliminaire de l'Atarax dans les affections psycho somatiques (*Sté médicale Mexicaine Cubiacan*, 1955).

(42) Fauvert (S.), Hartmann (I.), Grenier (A.). — Le rapport cholestérolémique estérifié sur total : test d'insuffisance cellulaire du foie. (*Ann. biol. clin. Fr.*, 1957, 15, 10-12, 625).

(43) Favier (M. M.), Juillet (P.). — Le méprobamate dans la thérapeutique des états névropathiques. (*Journal de médecine de Lyon*).

(44) Fiessinger (N.). — *Diagnostics biologiques*, 5e édition, 1944, 423.

(45) Fooks, Laine, François et Paget. — Notes sur les médications récentes des états névrotiques anxieux et dépressifs. (*Société médico-psychologique*, 1956).

(46) Franken (F. H.). — Vergleichende eirveissend lipoidelektrophoretische untersuchengen des serums bei akuter hepatitis (*Z. clin. med. Dtsch.*, 153, 6, 542).

(47) Friedman (H. T.), Marmelzat (W. L.). — Adverse reactions to meprobamate. (*J. amer. med. ass.*, 1955, 162, 7, 628).

(48) Frommel (E.). — De la pharmacodynamie de l'Atarax à ses indications cliniques (*Helv. med. acta*, 1959, 26, 1).

(49) Galley (A. H.), Trotter (P.). — Methyl pentynol carbamate. Investigation pharmacologique et clinique. (*Lancet*, 1958, 7016, 343).

(50) Garcia (M.). — Le rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total sérique dans le diagnostic de l'insuffisance hépatique du Chien. (Thèse doct. vétérinaire Paris, 1955, Alfort.).

(51) Gayral (L.). — Les nouveaux médicaments stimulants psychosomatiques sédatifs « tranquillisants » et neuroleptiques en pratique médicale générale. (*Gazette des hôpitaux*, 1958, n° spécial, 1125).

(52) Gerasimova (E. N.), Belous (S. R.). — Etude électrophorétique des protéines sériques au cours des affections hépatiques. (*Therap. Arkh. - S.S.S.R.*, 1958, 30, 12, 66).

(53) Girard (M.), Dechosal (J.), Roussflet (F.). — *Pratique de l'électrophorèse sur papier en biologie clinique.* (Edit. G. Doin et Cie, 1958, 30).

(54) Grafflin (A. L.). — The excretion of fluorescein by the liver under normal and abnormal conditions observed in vivo with the fluorescence microscope. (*Amer. J. Anat.*, 1947, 81).

(55) Guilleman (P.). — Le méprobamate nouveau médicament ataraxique tranquillisant. (*Gazette des hôpitaux*, 1957, 13, 495).

(56) Haizlip (T. M.), Ewing (J. A.). — Meprobamate habituation; a controlled clinical study. (*New England J. Med.*, 1958, 258, 24).

(57) Halpern (B. N.), Lehmann (Me A.). — Action protectrice du carbamate de méthyl pentynol contre la crise convulsive audiogène. (*C. R. des séances Soc. Biol.*, 1956, 150, 11, 1863).

(58) Halpern (B.N.), Lehmann (Me A.). — Bases expérimentales de l'action thérapeutique d'une nouvelle médication sédative et anti-anxieuse : le carbamate de méthyl 3 pentyne 1 ol 3. (*Presse méd. Fr.*, 1957, 65, 27, 622).

(59) Hanzon (V.). — Liver cell secretion under normal and pathologic conditions studied by fluorescence microscopy on living Rats. (*Acta physiol. Scand.*, 1952, 28, supp. 101).

(60) Held (R.). — Premiers essais du carbamate de méthyl pentynol en thérapeutique psychiatrique ambulatoire. (*Sem. des Hôp. de Paris*, 1956, 23).

(61) Henne (H.) et Henne (Me S.). — Essais des cures d'Atarax à fortes doses chez les malades mentaux chroniques. (*Echos de la Médecine*, 1956, 21).

(62) Heuger, Lang (J.L.), Chevreau (J.P.). — Premiers résultats obtenus par un dérivé du chlorobenzydryl en psychiatrie infantile. (*L'encéphale*, 1956, 4, 579).

(63) Hodges (H.H.). and La Zerte (G.D.). — Jaundice ans agranulocytosis with fatality following chlorpromazine therapy. (*J.A.M.A.*, 1955, 158).

(64) Houser (M.), Vermorel (Me M.), Vermorel (H.) et Roullet (A.). — Utilisation du carbamate de méthyl pentynol à doses fortes en psychiatrie. (*Journal de médecine de Lyon*, 1958, 5).

(65) Hutgen (D. E.), Schriabine (A.), Schrogie (J.J.). — Pharmacology of hydroxyzine, a new tranquillizing drug. (*J. pharmacol. exper. therap. U.S.A.*, 1957, 119, 2, 154).

(66) Hutgen (D. E.), Schriabine (A.). — Cardiovascular action of hydroxyzine. (*J. Pharmacol. exper. therap. U.S.A.*, 1956, 118, 4, 451).

(67) Jayle (M.F.) et Badin (J.). — Signification et intérêt clinique de la formule protéique du plasma sanguin. (*Presse médical*, 1958, 1, 343).

(68) Turquet (M.M.A.), Maillet, Rance (A.M.). — Réfléxions au sujet de la thérapeutique par le méprobamate. (*Annales médico psychologiques*, 1957).

(69) Klein (R.J.), Levinson (S.A.). — Removal of bromsulfalein from the blood stream by the reticulo endothelial system. (*Proc. soc. exp. biol. N.Y.*, 1933, 31, 179).

(70) Krebs (J.), Brauer (R.W.). — Uptake of bromsulphtalein by the liver of the Rat. Studies with radioactive bromsulphtalein B.S.P. (*Fed. Proc.*, 1949, 8, 310).

(71) Kunkel (H.G.), Ahrens (E.H.), Eisenmenger. — Application of turbidimetric methods for estimation of gamma globulin and total lipids to the study of patients with liver disease. (*Gastroenterology*, 1948, II, 4, 499).

(72) Kydley (J.). — Potential hazards of meprobamate. (*J. amer. med. Ass.*, 1957, 164, 12, 1332).

(73) La Barre (J.), Liéber (C.S.). — A propos de l'action du méprobamate sur la sécrétion gastrique post insulinique du Chien. (*C.R. Soc. biol. Fr.*, 1957, paru 1958, 151, 8-9, 1633).

(74). Lancy (M.). — Applications en gynécoloie et en obstétrique d'un tranquillisant : l'hydroxyzine. (*Sem. méd. prof. méd. soc. fr.*, 1957, 33, 16, 691).

(75) Lemere (F.). — Habit forming properties of meprobamate. (*Archives of neurology and psychiatry*, 1956, 76, 205).

(76) Levan (N.E.). — Meprobamate reaction. (*Arch. dermatol. U.S.A.*, 1957, 75, 3, 437).

(77) Levis (S.), Preat (S.), Beersaerts (J.), Dauby (J.), Beelen (L.) et Baugniet (U.). — Etude pharmacologique de l'hydroxyzine. (*Arch. int. pharmacodyn. et de thérapie*, 1957, CIX, 1-2).

(78) Ludwig et Piech. — (*J.A.M.A.*, 1951).

(79) Marley (E.). — Pharmacology of methyl pentynol and methyl pentynol carbamate. (*Brit. J. Pharmacol. chemotherapy*, 1959, 14, 2, 284).

(80) Marley (E.), Vane (S.R.). — The distribution of methyl pentynol and of methyl pentynol carbamate in tissues and body fluids of cats. (*Brit. S. pharmacol. chemotherapy*, 1958, 13, 4, 364).

(81) Mendeloff (A.I.). — Fluorescence of intraveinously administered Rose bengal appears only in hepatic polygonal cells. (*Proc. Soc. exp. biol., N.Y.*, 1949, 70, 556).

(82) Mercier (J.). — Recherches sur le mécanisme de l'action exercée par le carbamate de méthyl 3 pentyne 1 ol 3 sur les centres nerveux. (*J. physiol. fr.*, 1957, 3, 747).

(83) Miller (D.L.). — Effets toxiques du méprobamate. (*Britisch medical journal*, 1957).

(84) Milleto (G.), Collomb (H.), Gardaire (G.). — (*Drugs effects on E.E.G.*, 1956).

(85) Mills (M.A.), Dragctedt (C.A.). — Removal of intraveinously injected bromsulphalein from blood stream of dog ; comparison of removal of intraveinously injected bilirubin and that of bromsulphalein. (*Arch. intern. Med.*, 1938, 62, 216).

(86) Milstein (J.). — Action thérapeutique du carbamate de méthyl pentynol dans les troubles psycho somatiques de la sphère digestive. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1957, 4).

(87) Moeyersoons, Frans, Levis. — Effets du chlorhydrate d'hydroxyzine sur le potentiel d'action du nerf. (*Communication au sympasium des médicaments psychotropes, Milan*, 1957).

(88) Nitescu (J.I.), Mihaita (M.). — Electroforeza pe hîrtie în leziunile hepatice experimentale la cûne. (*Stud. cerc. fiziol.*, Romîn, 1958, 3, 2, 139).

(89) Noel (G.) et Patet (R.). — Méprobamate : thérapeutique tranquillisante dans les dystonies neuro-végétatives, les syndromes anxieux et les hyperthyroïdies. (*Revue lyonnaise de Médecine*, 1957, t. VI, 8).

(90) Nys (A.). — L'influence d'une lésion hépatique sur les lipoprotéines du sérum étudiée par électrophorèse sur papier. (*Brugge, Saint-Jans Hospitaal S.d.*, 25 X 15, 5, 65).

(91) Oncley (J.L.) et Gurd (F.R.M.). — In reds cells and plasma proteins. (*Acad. Pres., New-York*, 1958).

(92) P'An (S.Y.) et Gardocki (J.F.). — Preliminary studies on the toxicity of Atarax. (*J. pharmacol. exper. therap. U.S.A.*, 1957, 6).

(93) Peremons (J.). — Etude sur l'influence de l'hydroxyzine sur les fonctions hépatiques. (*Gazette des hôpitaux,* 1958, 7).

(94) Porro (A.), Cima (L.). — Lesioni epatichi da chlorpromazina e da promazina. (*Farmaco Ed. Sci. Ital.,* 1957, 12, 3, 182).

(95) Raiciulescu (N.), Bittman (E.), Bartel (R.). — Contributi la studial farmacodinamici hidroxizinci. Actium cardiacà a hidroxizinci. (*St. Cerc. fiziol.,* Romîn, 1959, 4, 1, 97).

(96) Ravina (A.). — Une médication nouvelle de l'anxiété et des psychoses : le méprobamate. (*Presse médicale,* 1955, 63, 61).

(97) Recamier (M.M.), Blanchard (M.). — Le méprobamate en thérapeutique psychiatrique : essais préliminaires. (*Annales médico psychologiques,* 1957, 1).

(98) Reuse (J.J.). — Chlorpromazine et hydroxyzine : contribution à l'étude de leurs propriétés pharmacodynamiques. (*Acta allergol. Danem,* 1958, 12, supplem. 5, 130).

(99) Reuse (J.J.). — Propriétés pharmacodynamiques d'une benzydrylpipérazine substituée : l'hydroxyzine. (*Arch. intern. pharmacodyn. Therap. Belg.,* 1958, 114, 3-4, 471).

(100) Reyss Brion (M.P.) et Reyss Brion (R.). — Essais du méprobamate dans les cures anti-alcooliques par le disulfirane. (*Revue de l'alcoolisme,* 5, 1, 29).

(101) Rodin (A.E.), Robertson (D.M.). — Hépatite toxique mortelle après un traitement par la chlorpromazine. Rapport d'un cas avec constatation d'autopsie. (*Arch. pathol. U.S.A.,* 1958, 66, 2, 170).

(102) Rosenthal (S.M.), White (E.C.). — Clinical application of the bromsulfalein test for hepatic fonction. (*J.A.M.A.,* 1925, 84, 1112).

(103) Roux (G.), Douste-Blazy (L.) et Rouffiac (R.). — Microdosage des phospholipides sériques. (*Société de Pharmacie,* 1959).

(104) Santos (I.M.H.), Unger (L.). — Hydroxyzine in allergic diseases. (*Ann. allergy U.S.A.,* 1960, 18, 2, 172).

(105) Schram (W.S.). — Use of hydroxyzine in psychosis. (*Dis. nerv. syst. U.S.A.,* 1959, 20, 3, 126).

(106) Scott (P.A.L.), Grimshaw (L.), Malony (H.M.P.). — Severe hypotensive crises following treatment with méprobamate. (*Arch. intern. med. U.S.A.,* 1957, 100, 3, 484).

(107) Seiling (L.S.). — Etude clinique d'un nouveau produit sédatif, emploi du miltown (méprobamate). (*J.A.M.A.,* 1935, 1594).

(108) Shalowitz (Chicago). — Un nouveau remède pour le traitement des états d'anxiété chez les vieillards : l'hydroxyzine. (*J. amer. med. Ass.,* 1958, 10, 148).

(109) Shore (M.L.), Zilversmit (D.B.). — Effect of india ink on bromsulphalein excretion phagocytosis and circulation in the liver. (*Amer J. physiol.,* 1954, 177, 436).

(110) Soulier (J.P.) et Alagille (D.). — Etude des lipoprotéines dans l'athérosclérose humaine et expérimentale par l'électrophorèse et des réactions non spécifiques des protéines. (*Sem. des Hôp. de Paris*, 1953, 63, 29, 3171).

(111) Stough (A.R.). — Possibilités d'accoutumance au méprobamate. Etude clinique dans un asile dont la population est hautement sensibilisée. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1958, 166, 8, 882).

(112) Suret (P.). — Variations du test au phénol de Kunkel en fonction de la température ambiante. (*Ann. biol. clin. fr.*, 1959, 17, 3-4, 268).

(113) Vincent (D.) et Segonzac (G.). — La réaction au phénol de Kunkel et son intérêt dans l'athérosclérose. (*le S. Méd. de Lyon*, 1956, 37, 937).

(114) Wael (S. De). — Application of paper electrophoresis to the differential diagnosis of a canine diseases. (*London J. and A. Churchill*, 1956, 22, 5).

(115) Wahl (M.) et Wolf (R.). — Activités sédatives du carbamate de méthyl-pentynol chez le nourrisson et chez l'enfant. (*Gazette médicale de France*, 1957, 64).

(116) Waikenstein (S.S.), Knebel (C.M.), Mac Mullen. — The excretion and distribution of meprobamate and its metabolites. (*J. pharmacol. exper. therap. U.S.A.*, 1958, 123, 4, 254).

(117) Walter (H.), Nepreux (F.). — Contribution à l'étude de la fonction lipidique dans l'exploration fonctionnelle du foie chez les hépatiques légers. (*Presse médicale fr.*, 1957, 65, 54, 1270).

(118) Weill (J.). — Un nouveau tranquillisant. (*Semaine des hôpitaux de Paris*, 1957, 6).

(119) Weill (S.), Bernfeld, Rosenblum. — L'utilisation en pédiatrie du carbamate de méthyl pentynol. (*Presse méd. fr.*, 1958, 66, 59, 1341).

(120) West (E.D.), Fernandes, (A.), Fonseca (D.A.). — Expérimentation contrôlée du méprobamate. (*British medical journal*, 1956, 1206).

Table des Matières

AVANT-PROPOS 11

PLAN. 15

CHAPITRE PREMIER : LES TRANQUILLISANTS ET LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE 16

CHAPITRE II : CONDITIONS EXPERIMENTALES. . . . 21

A) CHOIX DE L'ANIMAL 21

B) LE TRAITEMENT 21

C) EXPLORATION DE LA FONCTION HÉPATIQUE. . . . 22

1° *Fonction excrétrice : bilirubinémie*. . 22

2° *Fonction métabolique*. 22

a) Cholestérolémie 23

b) Phospholipémie 23

c) Tests de floculation :

Kunkel phénol 25

Burstein 25

d) Electrophorèse :

Protéinogramme. 26

Lipidogramme. 27

3° *Fonction chromopexique* : Test à la B.S.P. 27

CHAPITRE III : INFLUENCE DU MEPROBAMATE SUR LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE 33

A) RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES 33

B) RECHERCHES PERSONNELLES 35

CONCLUSIONS EXPÉRIMENTALES 55

Chapitre IV : INFLUENCE DU CARBAMATE DE METHYL PENTYNOL SUR LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE 59
A) Recherches bibliographiques 59
B) Recherches personnelles 60
Conclusions expérimentales 80
Chapitre V : INFLUENCE DU CHLORHYDRATE D'HYDROXYZINE SUR LE FONCTIONNEMENT HEPATIQUE. 83
A) Recherches bibliographiques 83
B) Recherches personnelles 84
Conclusions expérimentales 102
CONCLUSIONS. 103
BIBLIOGRAPHIE 105